

Genética Clássica



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA

BIOLOGIA
licenciatura a distância

Genética Clássica

Giorgini Augusto Venturieri

Vivian Leyser da Rosa



UNIVERSIDADE
ABERTA DO BRASIL

Ministério
da Educação

Governo
Federal

Florianópolis, 2010.

Governo Federal
Presidência da República
Ministério de Educação
Secretaria de Ensino a Distância
Universidade Aberta do Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina

Reitor Alvaro Toubes Prata
Vice-Reitor Carlos Alberto Justo da Silva
 Secretário de Educação à Distância Cícero Barbosa
Pró-Reitora de Ensino de Graduação Yara Maria Rauh Müller
Pró-Reitora de Pesquisa e Extensão Débora Peres Menezes
Pró-Reitora de Pós-Graduação Maria Lúcia Camargo
Pró-Reitor de Desenvolvimento Humano e Social Luiz Henrique Vieira da Silva
Pró-Reitor de Infra-Estrutura João Batista Furtuoso
Pró-Reitor de Assuntos Estudantis Cláudio José Amante
Centro de Ciências da Educação Wilson Schmidt

Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas na Modalidade a Distância

Diretora Unidade de Ensino Sonia Gonçalves Carobrez
Coordenadora de Curso Maria Márcia Imenes Ishida
Coordenadora de Tutoria Leila da Graça Amaral
Coordenação Pedagógica LANTEC/CED
Coordenação de Ambiente Virtual Alice Cybis Pereira
Comissão Editorial Viviane Mara Woehl, Alexandre Verzani Nogueira

Projeto Gráfico Material impresso e on-line

Coordenação Prof. Haenz Gutierrez Quintana
Equipe Henrique Eduardo Carneiro da Cunha, Juliana Chuan Lu, Laís Barbosa, Ricardo Goulart Tredezini Straioto

Equipe de Desenvolvimento de Materiais

Laboratório de Novas Tecnologias - LANTEC/CED

Coordenação Geral Andrea Lapa
Coordenação Pedagógica Roseli Zen Cerny

Material Impresso e Hipermídia

Coordenação Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira
Adaptação do Projeto Gráfico Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira
Diagramação Gregorio Bacelar Lameira, Grasielle Pilatti, Laura Martins Rodrigues, Karina Silveira
Ilustrações Talita Avila Nunes, Liane Lanzarin, Cristiane Amaral, Amanda Cristina Woehl, João Antônio Amante Machado, Gregório Bacelar Lameira
Revisão gramatical Mirna Saidy

Design Instrucional

Coordenação Vanessa Gonzaga Nunes
Design Instrucional Cristiane Felisbino Silva, João Vicente Alfaya dos Santos

Copyright © 2010 Universidade Federal de Santa Catarina. Biologia/EaD/UFSC
Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada sem a prévia autorização, por escrito, da Universidade Federal de Santa Catarina.

V469g Venturieri, Giorgini Augusto
 Genética clássica / Giorgini Augusto Venturieri, Vivian Leyser da Rosa.
 – Florianópolis : BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2010.
 116p.

Inclui bibliografia.
Licenciatura em Ciências Biológicas na Modalidade a Distância.
ISBN 978-85-61485-37-5

1. Genética de populações. 2. Hereditariedade. I. Rosa, Vivian Leyser da.
II. Título.

CDU: 575.1

Catálogo na fonte elaborada na DECTI da Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina.

Sumário

Apresentação.....	7
1. Os mecanismos da hereditariedade	9
Introdução	11
1.1 As leis básicas da genética.....	13
1.1.1 A primeira lei de Mendel.....	13
1.1.2 A segunda lei de Mendel	15
1.2 Nomenclatura dos genes.....	18
1.3 As leis de Mendel e o controle de algumas características genéticas humanas.....	19
1.4 Extensões das leis de Mendel.....	32
1.4.1 Exemplo de pleiotropia	32
1.4.2 Exemplo de interação gênica	33
1.5 Penetrância e expressividade	34
Resumo.....	35
Referências	36
2. Determinação gênica do sexo	39
Introdução	41
2.1 A importância do sexo	41
2.2 Determinação do sexo	43
2.1.1 A determinação do sexo no mamoeiro (<i>Carica papaya</i>)	43
2.1.2 Como é determinado o sexo do pepino (<i>Cucumis sativus</i>)	45
2.1.3 A determinação do sexo nas garoupas	46
2.1.4 A determinação cromossômica dos sexos	46
2.1.5 Determinação do sexo das moscas-das-frutas.....	47
2.1.6 Uma inusitada forma de determinação do sexo.....	51
Resumo.....	52
Referências	53

3. Herança extracromossômica	55
Introdução	57
3.1 Como identificar uma herança extracromossômica	57
3.2 Esterilidade citoplasmática	59
Resumo.....	64
Referências	65
4. Ligação, recombinação e mapeamento genético	67
Introdução	69
4.1 "Cruzamento de dois pontos"	71
4.2 "Cruzamento de três pontos"	74
4.2.1 As distâncias de mapa	77
4.2.2 A ordem dos loci.....	79
4.2.3 Coeficiente de coincidência	80
Resumo.....	81
Referências	82
5. Os genes nas populações	85
Introdução	87
5.1 Distribuição binomial	87
5.2 Heranç�as dos genes múltiplos	93
5.2.1 A hipótese dos genes múltiplos e noções de heranç�a quantitativa	94
Resumo.....	99
Referência	100
6. O equilíbrio de Hardy-Weinberg em loci autossômicos e ligados ao sexo.....	103
Introdução	105
6.1 Equilíbrio de Hardy-Weinberg	105
6.1.1 O entendimento da lei de Hardy-Weinberg	106
6.1.2 Cálculo das frequências alélicas.....	109
6.2 O Equilíbrio de Hardy-Weinberg em genes ligados ao sexo	112
Resumo.....	115
Referência	116

Apresentação

A Genética da atualidade é marcada, sem dúvida, por muitos avanços e por muitas polêmicas, geralmente sobre a aplicação ética dos conhecimentos que ora se tem sobre a manipulação de genes e o seu uso em benefício da civilização. Os temas que a mídia apresenta têm, às vezes, uma conotação exagerada e até tendenciosa. Isso exige, então, que você se instrumentalize com conhecimentos recentes da área, tanto para responder às perguntas que seus alunos possam fazer como para poder se posicionar, pessoalmente, frente aos temas atuais.

Os textos e as atividades que você encontrará neste material têm por objetivo auxiliá-lo a compreender um pouco mais sobre esta fascinante área da Biologia, a Genética, que hoje não está mais restrita aos laboratórios dos cientistas, mas começa a afetar a vida de todos nós.

Pensando no seu trabalho em sala de aula, e para que possa recorrer, a qualquer momento, a mais informações, você será orientado a consultar outras fontes bibliográficas e a Internet.

O presente material não esgotará todos os conteúdos que podem ser estudados em Genética Clássica, mas espera-se auxiliá-lo na compreensão de muitos questionamentos que lhe cheguem no dia a dia.

Este volume é dedicado, de forma geral, a explicar os mecanismos da hereditariedade (a transmissão da herança biológica) e como se dá o arranjo da variabilidade genética gerada pelas mutações (ensinado nas disciplinas de Citogenética e Genética Molecular). São também abordados os fascinantes mecanismos de determinação do sexo; alguns princípios matemáticos e de estatística que serão aplicados nos estudos de evolução a ser ministrado na disciplina Genética Evolutiva, que será oferecida no semestre seguinte.

Nós, seus professores de Genética Clássica, desejamos que este material contribua para a atualização e o aperfeiçoamento de sua atividade pedagógica, nesta área tão especial das ciências da vida.

Boa leitura e bom trabalho!

Giorgini Augusto Venturieri

Vivian Leyser da Rosa

CAPÍTULO 1



Os mecanismos da hereditariedade

Neste capítulo você irá entender os mecanismos de transmissão dos genes, baseados no modelo da genética mendeliana e seus desdobramentos, e aplicar esses conhecimentos no entendimento de situações-exemplo na espécie humana, nos animais e nas plantas.

Introdução

O interesse humano em compreender os mecanismos da reprodução e da hereditariedade existe desde a Antiguidade. Hipócrates (460-377 a.C.) acreditava que cada parte do corpo adulto gerava minúsculas partículas (gêmulas), que migravam para os órgãos reprodutores. Quando havia cruzamento, as partículas masculinas se uniam com as partículas femininas para produzir o descendente, que se parecia com os pais devido ao desenvolvimento dessas partículas, constituindo as diferentes partes do corpo. Já Aristóteles (384-322 a.C.) teve uma visão um pouco mais elaborada; ele explicava a hereditariedade através de “fluidos”, mas a concepção geral de “mistura” era a mesma de Hipócrates. No entanto, foi somente com a invenção do microscópio, muitos séculos mais tarde, que se tornou possível visualizar os gametas. Surgiu daí outra concepção sobre a reprodução, a da existência de pequenos “homúnculos” (do latim: “homenzinhos”) dentro das células reprodutoras – alguns acreditavam vê-las nas células masculinas, outros nas células femininas. Para o que sabemos hoje em dia, isso parece até piada, mas acreditem, existem livros em que há gravuras dos tais “homúnculos”. Todas essas noções prevaleceram simultaneamente por um longo tempo, em parte porque cada uma, à sua maneira, era capaz de explicar as similaridades entre pais e sua prole, e também porque não havia, de fato, nenhuma evidência científica capaz de provar ou refutar nenhuma delas.

No século XIX, a teoria mais aceita era a da “mistura”, pela qual se supunha que, independentemente do mecanismo físico que controlasse a hereditariedade, as forças que determinavam as características dos genitores eram passadas à prole, combinando-se para formar características intermediárias. Essa concepção seria satisfatória para explicar, por exemplo, o caso em que um homem alto e uma mulher baixa tenham filhos de altura intermediária. Porém, se fosse assim mesmo, após um grande número de gerações, todos os indivíduos de uma população terminariam por ter a mesma altura, ou seja, todos tenderiam a ser medianos! Imagine: se todas as populações fossem iguais, como poderia acontecer a evolução? A teoria da herança por “mistura”, quando aplicada a outras características de plantas e animais, era claramente insuficiente para explicar a heterogeneidade dentro de cada espécie e, por conseguinte, a manutenção de tal heterogeneidade, também entendida como variabilidade genética, a matéria-prima para que ocorra a evolução. Reside aí a importância dos trabalhos de **Gregor Mendel** (1822-1884), que hoje é considerado o pai da genética moderna. Em 1865, suas experiências com ervilhas foram relatadas no trabalho *Experimentos com plantas híbridas*, no qual é postulada a herança por partículas independentes (ou “fatores”, como Mendel as chamou), que hoje correspondem aos genes.

A importância das ideias de Mendel, que iam contra o que se acreditava na época, não foi reconhecida até cerca de 1900, quando já era falecido. Sua publicação foi então redescoberta por três botânicos: Carl Corren (Alemanha); Erich von Tschermak (Áustria) e Hugo de Vries (Holanda), após cada um ter obtido, independentemente, o mesmo tipo de resultados que Mendel. Na sua época, Mendel não foi o único a trabalhar com plantas, mas o seu trabalho é considerado por muitos um bom exemplo de uso do método científico. Ele escolheu um material de pesquisa adequado ao estudo do problema em questão, planejou cuidadosamente seus experimentos, coletou um grande número de dados e usou análise matemática para mostrar que os resultados eram coerentes com as hipóteses de sua pesquisa, ou seja, o mesmo sistema que hoje usamos na ciência experimental.

Gregor Johann Mendel foi um monge agostiniano que realizou seus experimentos num monastério em Brno, na antiga Áustria, atual República Tcheca.

1.1 As leis básicas da genética

1.1.1 A primeira lei de Mendel

Mendel trabalhou com ervilha-de-jardim (*Pisum sativum*), muito usada na Europa como planta ornamental. Ele escolheu a ervilha por: 1) ser de fácil cultivo e ter um curto período entre uma geração e outra; 2) possuir características “discretas”, ou seja, a sua identificação era facilmente observada e sem meios termos, isto é, as variedades eram altas ou baixas, lisas ou enrugadas, verdes ou amarelas etc.; 3) possuir uma morfologia da flor que permitia um maior controle nas polinizações e induzia a formação de linhagens puras, já que a planta naturalmente é hermafrodita, ou seja, possui os dois sexos em uma mesma flor, cobertos por uma pétala em forma de quilha, que os isolam da parte exterior levando sempre à autofecundação. A essência do experimento de Mendel foi ter avaliado a proporção das classes de cada cruzamento efetuado, mas antes de fazer os experimentos, certificou-se de vários detalhes: 1) selecionou sete variedades de ervilha e as cultivou por várias gerações nos canteiros de onde morava para se assegurar de que as características eram estáveis; 2) fez vários cruzamentos entre essas variedades; para cada cruzamento o fez de forma recíproca, ou seja, uma vez usando uma das variedades como parental feminino e da outra vez como parental masculino, para se certificar de que dariam o mesmo resultado.

Na primeira geração de cada cruzamento, chamada de F1 (geração filial 1), todas as plantas obtidas tinham a mesma característica de apenas um dos pais (o dominante) que “suprimia” as características do outro parental (o recessivo). Quando estes indivíduos eram deixados para se autofecundarem para formar a F2 (geração filial 2), nos filhos reaparecia a característica do parental que foi suprimida na F1 (a recessiva). Para justificar tais resultados, Mendel postulou que cada característica era controlada por um par de “partículas” (o que hoje chamamos de “gene”). Somente uma dessas partículas era passada para um gameta, e a união de dois gametas, cada um vindo de um dos pais envolvidos no cruzamento, restauraria a natureza dupla de cada característica. Esta é conhecida como a “Primeira Lei de Mendel” ou da “Segregação dos Caracteres”.

Podemos visualizar esse processo na Figura 1.1, para a característica altura da planta, em que as letras denotam os **alelos** A maiúsculo, o dominante (planta alta), e a minúsculo, o recessivo (planta anã).

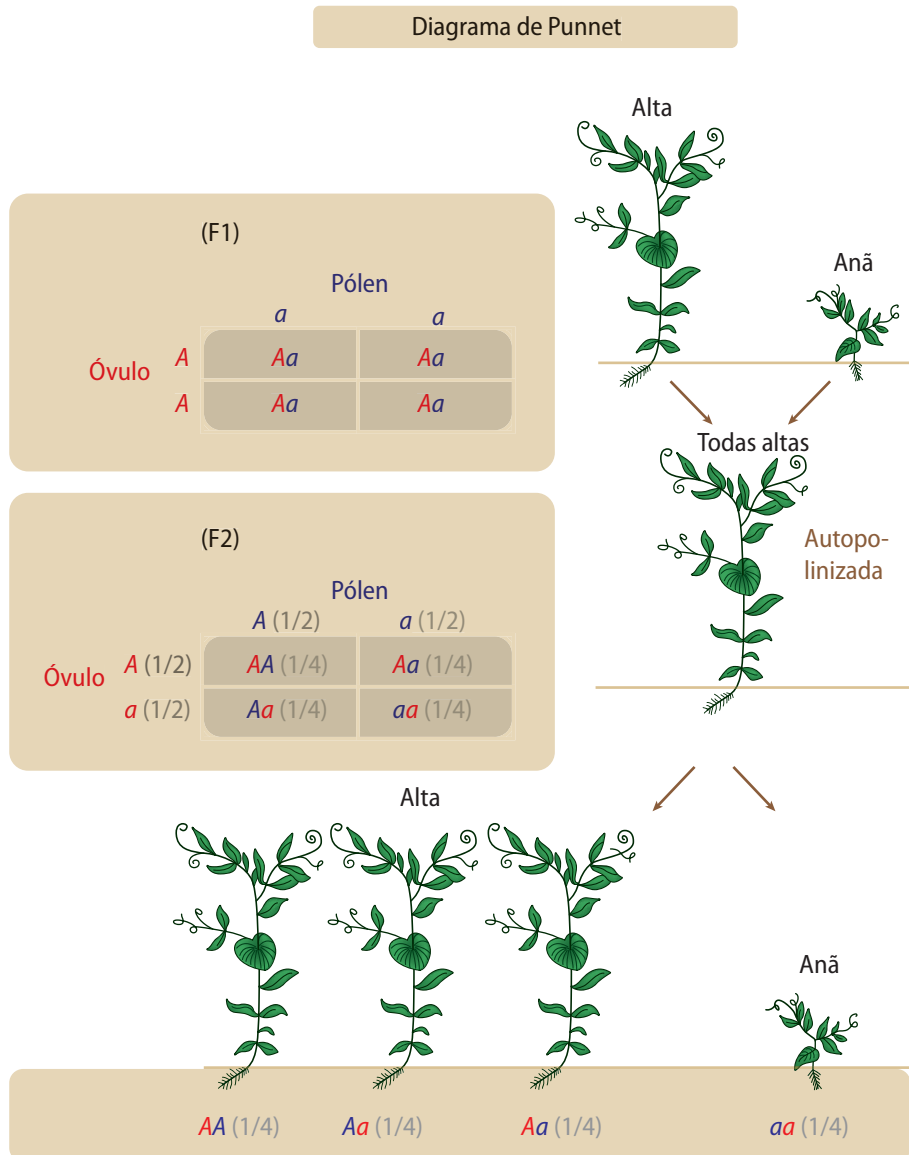


Figura 1.1 – Cruzamento mono-híbrido envolvendo um caráter dominante. (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 20).

Na F1, todos os indivíduos são Aa . Como o A é dominante sobre a , tem-se como consequência o fenótipo (a forma como a planta exterioriza a ação do gene) alto, em todas as plantas obtidas desse cruzamento. Os indivíduos Aa podem dar gametas A e gametas a em igual proporção, ou seja, $\frac{1}{2} A$ e $\frac{1}{2} a$. Na F2, todos os pares

- **Alelos**
- Alelos: são as “versões” de um mesmo gene localizado em um mesmo *locus* em cromossomos homólogos.
- São responsáveis pelas diferentes manifestações fenotípicas de um caráter.

possíveis de serem formados com o gameta A e o a são AA , Aa , aA e aa . Como a probabilidade de dois eventos independentes ocorrerem simultaneamente é igual a multiplicação da probabilidade de ocorrência de cada um dos envolvidos, a probabilidade de ocorrer AA seria $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$, a de $Aa = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ e a de aA também seria $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ (como o efeito fenotípico de aA e Aa é o mesmo, pode-se somar as duas, o que dá $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{2}{4} = \frac{1}{2}$) e aa seria $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. Em resumo, em cada quatro indivíduos obtidos na F_2 , três seriam altos ($\frac{1}{4}$ de $AA + \frac{2}{4}$ de $Aa = \frac{3}{4}$) e um seria anão ($\frac{1}{4}$ de aa) (Figura 1.1), ou seja, 3:1 conforme observado por Mendel nos seus vários cruzamentos (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 – Os resultados da F_2 dos cruzamentos feitos por Mendel para vários pares que diferiam em apenas uma característica

Fenótipo parental	F1	F2	Proporção na F2
Sementes lisas x rugosas	Todas lisas	5.474 lisas; 1.850 rugosas	2,96:1
Sementes amarelas x verdes	Todas amarelas	6.022 amarelas; 2.001 verdes	3,01:1
Pétalas púrpuras x brancas	Todas púrpuras	705 púrpuras; 224 brancas	3,15:1
Vagens infladas x circinadas	Todas infladas	882 infladas; 299 circinadas	2,95:1
Vagens verdes x amarelas	Todas verdes	428 verdes; 152 amarelas	2,82:1
Flores axiais x terminais	Todas axiais	651 axiais; 207 terminais	3,14:1

Mendel notou que, nos diversos cruzamentos efetuados, a proporção obtida era sempre próxima de 3:1. O número elevado de ervilhas contadas permitiu sentir a consistência de tal observação.

1.1.2 A segunda lei de Mendel

A Primeira Lei de Mendel mostra como é a segregação de um caráter, mas como seria a herança para vários caracteres? Será que são transmitidos independentemente um do outro ou se transmitem juntos? É comum, quando nasce um bebê, que as pessoas que o visitam digam coisas do tipo “tem o nariz do pai”, “é, mas o for-

mato da boca é da mãe”, “mas os olhos são como os da avó, embora o cabelo seja igualzinho ao do outro avô” e assim por diante. Isso prova que os caracteres são transmitidos independentemente, pois, se fossem transmitidos em blocos, as características herdadas do avô seriam transmitidas para o pai, as quais seriam transferidas também em bloco para os filhos, o que impossibilitaria que os descendentes tivessem atributos combinados dos avós e pais e até bisavós ou mesmo de vários parentes ascendentes do casal pai do bebê que acabara de nascer. Esse tipo de questão poderá ser mais bem compreendido através da Segunda Lei de Mendel.

Mendel também analisou como seria a herança de duas características cruzando ervilhas de superfície lisa e cor amarela com ervilhas de superfície rugosa e cor verde. Na primeira geração (F1), todas as sementes obtidas eram lisas amarelas, o que dá para admitir que o alelo liso era dominante sobre o rugoso, e o amarelo dominante sobre verde. Quando Mendel deixou as plantas da F1 se autofecundarem para formar a F2, encontrou todas as combinações possíveis entre as quatro características observadas nos parentais (P1) (Tabela 1.2). Dois dos produtos mostravam o mesmo fenótipo dos parentais, e dois a combinação destes atributos. Os números obtidos por Mendel para a F2 foram: 315 (lisas e amarelas), 108 (lisas e verdes), 101 (rugosas e amarelas) e 32 (rugosas e verdes). Se dividirmos cada um desses valores por 32, temos uma proporção de 9,84:3,38:3,16:1, que é próximo de 9:3:3:1, valores esperados, como explicaremos a seguir, para genes que são transmitidos independentemente um do outro.

Tabela 1.2 – Cruzamento de ervilhas considerando duas características simultaneamente

	Parental A		Parental B
P1	amarela e lisa	X	verde e rugosa
F1	amarela e lisa		
F2	amarela e lisa (315)	amarela e rugosa (101)	verde e lisa (108) verde e rugosa (32)
	(mesmo fenótipo do parental A)	(combinações novas)	(mesmo fenótipo do parental B)

Se analisarmos um caráter de cada vez, isto é, apenas para forma da semente: lisa (independentemente de ser amarela ou verde) e

rugosa (independentemente de ser amarela ou verde); apenas para cor da semente: amarela (independentemente de ser rugosa ou lisa) e verde (independentemente de ser rugosa ou lisa), temos: para lisa ($315 + 108 = 423$) e para rugosa ($101 + 32 = 133$), o que dá uma proporção de aproximadamente 3:1; para amarela ($315 + 101 = 416$) e para verde ($108 + 32 = 140$), que também dá uma proporção aproximada de 3:1, como na Primeira Lei de Mendel (Tabela 1.3).

Tabela 1.3 – Resultados da F2 considerando uma característica de cada vez

Característica		Proporção	
Forma da semente	Lisa	Rugosa	3:1
	$315 + 108 = 423$	$101 + 32 = 133$	
Cor da semente	Amarela	Verde	3:1
	$315 + 101 = 416$	$108 + 32 = 140$	

Ao analisarmos as proporções de todas as combinações possíveis de ocorrerem entre os caracteres (Tabela 1.4), notaremos que elas estão sendo transmitidas de maneira independente, pois a proporção observada é aproximadamente igual ao produto da probabilidade de ocorrência de cada uma das características envolvidas (apenas para relembrar, probabilidade de ocorrência de dois eventos independentes ocorrerem simultaneamente é igual ao produto entre as suas probabilidades de ocorrerem independentemente).

Tabela 1.4 – Resultados da F2 considerando a ocorrência das características simultaneamente

Características			
Da superfície	Da cor	Simultâneas	Proporção
$\frac{3}{4}$ da F2 são lisas	$\frac{3}{4}$ são amarelas	$\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$ (lisas amarelas)	9
	$\frac{1}{4}$ é verde	$\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{16}$ (lisas verdes)	3
$\frac{1}{4}$ da F2 é rugosa	$\frac{3}{4}$ são amarelas	$\frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{3}{16}$ (rugosas amarelas)	3
	$\frac{1}{4}$ é verde	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$ (rugosas verdes)	1

Na Tabela 1.5, há a explicação usando os genótipos envolvidos. Tendo em vista que o amarelo dominou sobre o verde e o liso sobre o rugoso, usaremos a letra *V* para o gene amarelo e *v* para o gene verde. Do mesmo modo usaremos *R* como gene para liso e *r* para o gene rugoso. Assim, teremos: 9 amarelas lisas (9 quadrículas com genótipos *R_V_*); 3 amarelas rugosas (3 quadrículas com genótipos *V_rr*); 3 verdes lisas (3 quadrículas com genótipo *vvR_*) e 1 verde rugosa (1 quadrícula com o genótipo *rrvv*), ou seja 9:3:3:1.

O símbolo “_” significa que o alelo poderá ser o dominante ou o recessivo. Exemplo: *R_V_* pode ser *RRVV*, *RrVv*; *RrVV*; *RRVv*.

Tabela 1.5 – Resultados da F2 considerando a ocorrência das características simultaneamente explicadas através dos genótipos. Note que a probabilidade de cada genótipo (quadrícula) é igual ao produto da probabilidade dos gametas				
	Parental A	P1		Parental B
	VVRR amarela e lisa	×		vvrr verde e rugosa
gametas	VR (1/4)			vr (1/4)
	F1			
	VvRr (1/4 × 1/4 = 1) 100% amarela e lisa			
gametas	VR (1/4)	Vr (1/4)	vR (1/4)	vr (1/4)
	F2			
Pólen	VR (1/4)	Vr (1/4)	vR (1/4)	vr (1/4)
VR (1/4)	VRVR (1/16)	VrVR (1/16)	vRVR (1/16)	vrVR (1/16)
Vr (1/4)	VRVr (1/16)	VrVr (1/16)	vRVr (1/16)	vrVr (1/16)
vR (1/4)	VRvR (1/16)	VrvR (1/16)	vRvR (1/16)	vrvR (1/16)
vr (1/4)	VRvr (1/16)	Vrvr (1/16)	vRvr (1/16)	vrvr (1/16)

1.2 Nomenclatura dos genes

Geralmente o gene é batizado com as iniciais do mutante. Exemplo: *w* para olho branco (*white*) e *Cy* para asas encrespadas (*curly*) em drosófila. Tipo selvagem é designado o fenótipo predominante

na natureza. O mutante é o fenótipo alternativo ao selvagem cuja primeira letra do nome é usada para simbolizar o alelo. O nome do mutante dominante é escrito em maiúscula, o recessivo em minúscula. Para denominar o selvagem, também se pode usar o sinal “+” sobrescrito. Exemplo: w^+ para o alelo tipo selvagem para olhos vermelhos e w para olhos brancos.

Nos cruzamentos, o progenitor feminino é escrito antes do progenitor masculino.

1.3 As leis de Mendel e o controle de algumas características genéticas humanas

Os padrões de herança mendelianos também podem ser aplicados para explicar uma série de características humanas, tanto normais, como a cor dos olhos, como anormais.

Na nossa espécie, obviamente não se pode trabalhar com cruzamentos experimentais controlados, como os feitos por Mendel, porque as famílias humanas geralmente têm um número pequeno de filhos (quando comparado à prole das plantas e de alguns animais). Isso acrescenta alguns problemas para o geneticista humano. A pesquisa de informações familiares é realizada através da análise de heredogramas ou genealogias (também conhecidas por “árvores de família”). A montagem de uma genealogia é realizada a partir das informações prestadas pelo probando, propósito ou caso-índice, que é o indivíduo da família que chama primeiramente a atenção do pesquisador, presente ele ou não a característica em estudo. O levantamento de dados familiares, através dos heredogramas, é um dos principais instrumentos para a atividade de **aconselhamento genético**.

Na figura 1.3, você encontrará os principais símbolos utilizados para o registro e estudo genético de famílias.

Atualmente são conhecidas mais de 10.000 características humanas normais e patológicas que apresentam herança monogênica obedecendo às leis de Mendel. Cerca da metade das características humanas monogênicas são autossômicas dominantes, mais de um

Aconselhamento genético: conjunto de procedimentos, desenvolvido por profissionais formados em genética humana, que tem por objetivo informar e orientar pacientes ou seus parentes, com risco de apresentar ou de transmitir um distúrbio genético. Pode ou não incluir testes genéticos. Esse tipo de serviço, ainda muito recente no Brasil, normalmente é oferecido em universidades e hospitais universitários, embora já exista em algumas clínicas e laboratórios privados.

A cor dos olhos

A cor da íris em humanos varia do azul claro, passa pelo verde, ao quase negro. No entanto, não existe pigmento azul, verde ou preto na íris humana. A cor dos olhos é causada pela distribuição de um simples pigmento marrom, a melanina, o mesmo pigmento que adiciona cor à pele e aos cabelos. A íris possui duas camadas de pigmento, uma no fundo e outra na frente. Se na frente não houver pigmento ou se este for pouco, a íris parecerá azul. A cor azul aparece em virtude da dispersão da luz na camada frontal, vista de encontro ao fundo escuro pigmentado pela melanina, do mesmo modo como o céu parece azul, por causa da dispersão da luz no ar em um fundo preto do espaço. Quando mais melanina é incorporada na camada frontal da retina, a cor da íris pode tornar-se verde (azul, mais marrom amarelado), marrom e finalmente quase negra. Possivelmente dois ou mais pares de genes estão envolvidos na síntese direta de melanina na parte frontal da íris, com cada gene tendo dois alelos mostrando dominância incompleta, o que dariam cinco classes de cor dos olhos (Figura 1.2).

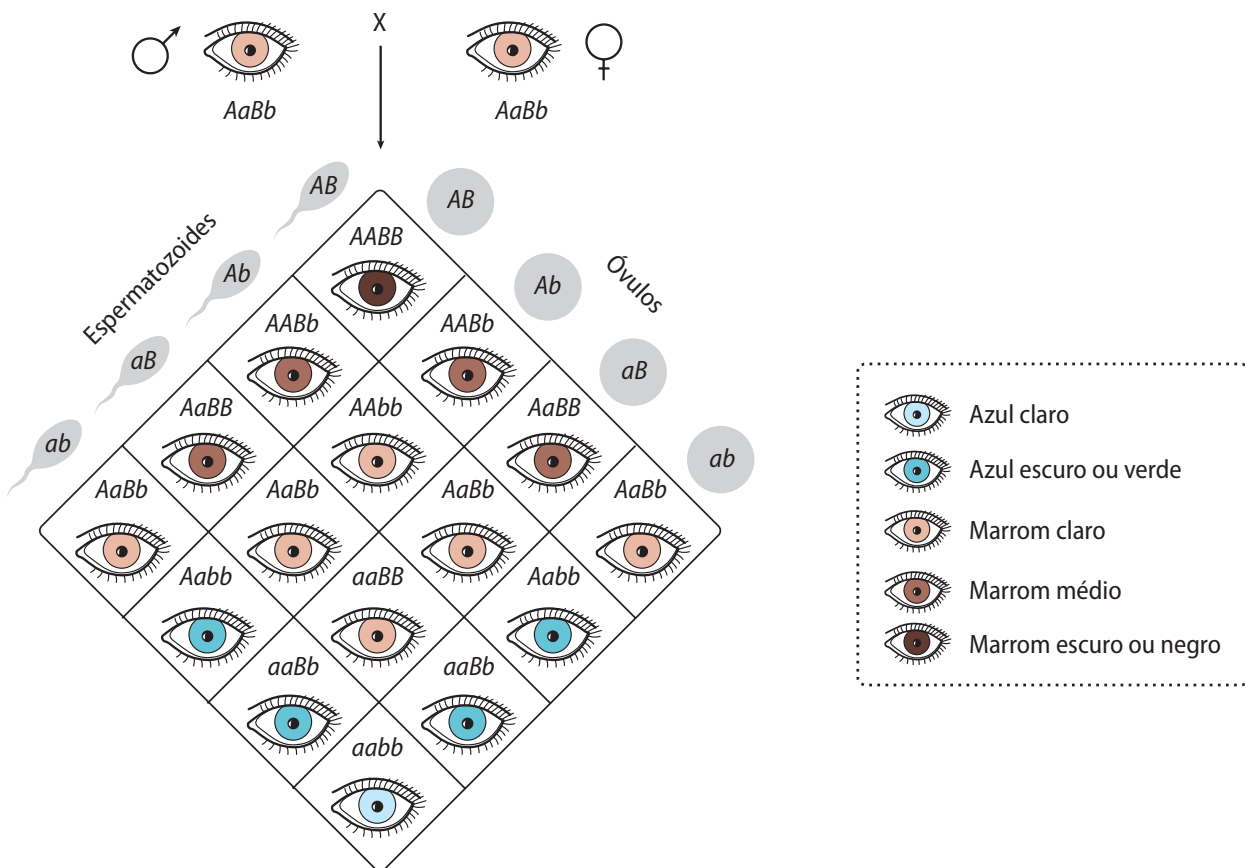


Figura 1.2 - Pelo menos dois genes independentes, com dominância incompleta, controlam a cor dos olhos. Um homem e uma mulher, ambos heterozigotos para ambos os genes, podem ter crianças com cinco tipos diferentes de cor dos olhos, variando do azul claro (sem alelos dominantes incompletos), marrom claro (dois alelos com dominância incompleta) ao negro (todos os alelos dominantes incompletos). (Adaptado de: AUDESIRK; AUDESIRK, 1986).




















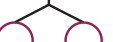


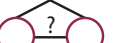









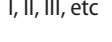



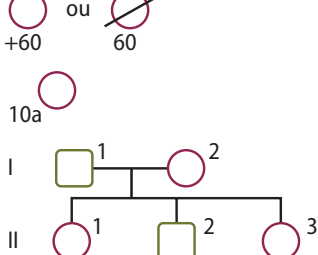
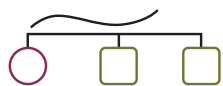
Indivíduo do sexo masculino	 ou 
Indivíduo do sexo feminino	 ou 
Indivíduo do sexo desconhecido ou não especificado	 ou 
Intersexo	 ou 
Indivíduos afetados ou que possuem o traço estudado	 ou 
Aborto ou natimorto	 ou  ou  ou 
Falecido	 ou 
Gêmeos monozigóticos (MZ)	 ou 
Gêmeos dizigóticos (DZ)	 ou  ou 
Gêmeos sem diagnóstico de zigosidade	 ou 
Mulher heterozigota para gene recessivo ligado ao X	
Heterozigotos para gene autossômico recessivo	 ou 
Probando, propósito ou caso-índice	 ou 
Número de indivíduos do sexo indicado	 ou 
Casal	
Casal cosanguíneo	
Numeração das gerações (vertical)	I, II, III, etc
Numeração dos indivíduos na geração (horizontal)	1, 2, 3, 4, etc
Casal sem filhos	
Idade ao falecer	 ou 
Idade à época do exame	
Família casal (o homem à esquerda)	
Irmandade	
Irmandade cuja ordem de nascimento não é conhecida	

Figura 1.3 - Principais símbolos usados para o registro de genealogias. (Adaptado de: BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001. p. 118).

terço são autossômicas recessivas e menos de 10% são ligadas ao sexo. Na Tabela 1.6, constam alguns exemplos de características humanas hereditárias comuns.

Tabela 1.6 - Algumas características hereditárias comuns

Característica		Modo de herança
Inserção do cabelo na frente tipo “bico de viúva”		AD
Capacidade de enrolar a língua		AD
Cerume no ouvido	cera úmida, amarela e pegajosa	AD
	cera seca, cinza e quebradiça	AR
Covinha na face – covinha no queixo		AD
Presença de sardas na face		AD
Mecha branca no cabelo		AD
Lóbulo de orelha	livre	AD
	aderido	AR

AD – herança autossômica dominante; AR – herança autossômica recessiva

Os tipos de heredogramas apresentados para estas e outras características mendelianas dependem de dois fatores: 1) se o gene está em um autossomo ou em um cromossomo sexual (para entender o que são cromossomos autossômicos e sexuais, leia *Herança ligada ao sexo* e veja a Figura 1.4); 2) se a característica é dominante (expressa no fenótipo mesmo quando o gene está em heterozigose) ou recessiva (expressa no fenótipo apenas quando o gene está em homozigose ou dose dupla). Reunindo esses dois fatores podem-se descrever quatro tipos básicos de herança: a autossômica dominante, a autossômica recessiva (explicadas nos experimentos de Mendel), a ligada ao sexo (ao X) dominante e a ligada ao sexo (ao X) recessiva.

Herança ligada ao sexo

Na maioria das espécies, os cromossomos ocorrem em pares, muito similares entre si e, por isso, são chamados homólogos. No entanto, durante o processo evolutivo, em um dos membros de certo par houve deleções, ou seja, foram perdidos pedaços do cromossomo, resultando um par meio imperfeito. No caso dos humanos, são os cromossomos sexuais X e Y. O que permaneceu inteiro é denominado de X, e o que perdeu um pedaço é o Y.

No entanto, por manterem muitas das suas partes ainda íntegras, continuaram a parear-se durante a meiose. Devido a essa “perda” que ocorreu no Y, a herança dos genes que ali existiam passou a ser somente transmitida pelo cromossomo X, daí a expressão “herança ligada ao cromossomo X”. Os pares de cromossomos XY e XX geralmente estão associados à definição genética do sexo de muitas outras espécies, e, por isso, são chamados também de “cromossomos sexuais”. Os pares “perfeitos” em ambos os sexos são denominados de autossomos. Quando em um dos sexos ocorre um par “imperfeito”, este é chamado de heterossomo. Na nossa espécie, as mulheres possuem o “par perfeito”, ou seja, são XX, e os homens, o “par imperfeito”, isto é, XY (Figura 1.4). Nas mulheres, os dois cromossomos X se pareiam e segregam como autossomos, de modo que cada ovócito recebe um cromossomo X. Assim a mulher é dita homogamética. Na meiose dos homens, o X e o Y se separam de modo que a metade dos espermatozoides recebem um X e a outra metade um Y. Portanto, o homem é dito heterogamético (ver Capítulo 2 – Determinação do sexo).



Figura 1.5 - Tipos de plumagem da galinha carijó. (Acima) Macho pedrês (com as barras nas penas) e (abaixo) fêmea sem as barras, em que predomina a cor de fundo, o cinza.

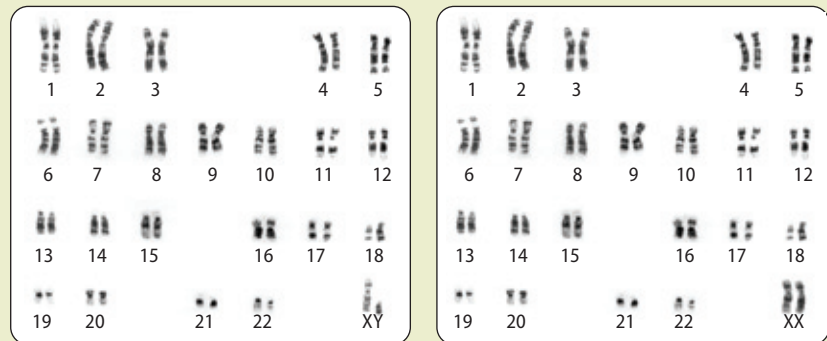


Figura 1.4 - A espécie humana tem 23 pares de cromossomos, sendo 22 autossômicos e 1 heterossômico. Compare o tamanho do cromossomo Y com o do X no cariótipo masculino acima. Se um gene que ocorre somente no pedaço do cromossomo X que não existe mais no cromossomo Y, este somente poderá aparecer em duplicata nas mulheres. Nos homens, ele somente poderá ocorrer na forma solitária. (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 86).

Um exemplo de herança ligada ao sexo é o da plumagem da galinha carijó (também conhecida como pedrês ou barrada) (Figura 1.5). Nas aves, a determinação do sexo é similar a dos mamíferos, mas de forma invertida, ou seja, as fêmeas são heterogaméticas (ZW) e os machos homogaméticos (ZZ). O gene que controla a característica “plumagem carijó”, que é a de depositar umas barras pretas sobre uma base cinza, está presente somente no cromossomo Z, e pode ser definida pelas seguintes formas genóticas (Tabela 1.7):

Tabela 1.7 - Genótipos e padrões da plumagem (cinza e carijó) separados por sexo

Sexo		
♀	$Z^B W$	carijó
	$Z^b W$	cinza
♂	$Z^B Z^B$	carijó
	$Z^B Z^b$	carijó
	$Z^b Z^b$	cinza

No cruzamento entre uma galinha carijó $Z^B W$ e um galo cinza $Z^b Z^b$ na F1, as galinhas serão cinza e os galos carijós (Tabela 1.8):

Tabela 1.8 - O resultado do cruzamento entre uma fêmea carijó $Z^B W$ e um galo cinza $Z^b Z^b$

♀ \ ♂	Z^b	Z^b
Z^B	$Z^B Z^b$	$Z^B Z^b$
W	$Z^b W$	$Z^b W$

Fazendo-se o cruzamento recíproco, ou seja, entre uma galinha cinza $Z^b W$ e um galo carijó $Z^B Z^B$, todos os pintinhos nascidos serão carijós (Tabela 1.9):

Tabela 1.9 - O resultado do cruzamento entre uma galinha cinza $Z^b W$ e um galo carijó $Z^B Z^B$

♀ \ ♂	Z^B	Z^B
Z^b	$Z^B Z^b$	$Z^B Z^b$
W	$Z^B W$	$Z^B W$

Como pode se ver, na herança ligada ao sexo, os cruzamentos recíprocos não dão o mesmo resultado.

Uma curiosidade: os pintinhos que terão a plumagem carijó nascem com uma mancha preta na testa. No caso do cruzamento entre uma fêmea carijó $Z^B W$ com um galo não barrado $Z^b Z^b$, dá para saber quais dos pintinhos são machos porque somente eles terão a mancha preta na testa.

Observe a seguir os critérios para o reconhecimento de cada padrão, acompanhados da respectiva genealogia e de exemplos característicos.

Herança autossômica dominante

Uma característica tem herança autossômica dominante quando:

- aparece igualmente em homens e mulheres;
- pode ser transmitida diretamente de homem para homem;
- ocorre em todas as gerações (não há saltos de gerações);
- só os indivíduos afetados possuem filhos afetados;
- em média, um indivíduo afetado tem 50% dos seus filhos também afetados.

Acompanhe esses critérios na Figura 1.6.

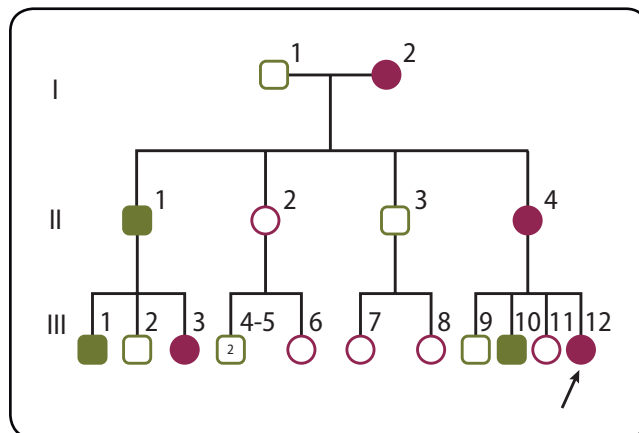


Figura 1.6 - Exemplo de genealogia que demonstra o padrão de herança autossômica dominante. (Adaptado de: BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001. p. 119).

Exemplos:

Acondroplasia: é o tipo de nanismo genético mais comum. O indivíduo apresenta tronco do tamanho normal, membros encurtados e cabeça grande, com testa saliente. A inteligência é normal. O gene responsável, localizado no cromossomo 4, resulta de uma mutação que afeta um fator de crescimento das cartilagens. Os casos de pacientes com pais normais correspondem a mutações novas, não transmitidas pela família (Figura 1.7).

Doença ou coreia de Huntington: doença neurológica progressiva e incapacitante, que só se inicia na meia idade dos indivíduos. Caracterizada por movimentos involuntários dos membros,



Figura 1.7 - Indivíduo com acondroplasia.

caminhar instável, perda de memória, alterações da personalidade, culminando com demência. O gene está localizado no cromossomo 4 e codifica uma proteína alterada, expressa nas células do sistema nervoso central.

Herança autossômica recessiva

Uma característica tem herança autossômica recessiva quando:

- aparece igualmente em homens e mulheres;
- pode ser transmitida diretamente de homem para homem;
- há salto de gerações;
- os afetados, em geral, possuem genitores normais;
- em média, 25% dos irmãos de indivíduos afetados são também afetados;
- a característica aparece em irmandades e não nos pais ou netos dos afetados;
- os genitores dos afetados frequentemente são consanguíneos.

Exemplos:

- a) **Fenilcetonúria:** doença do metabolismo que resulta em retardo mental progressivo, se não for diagnosticada e tratada precocemente. As crianças afetadas são normais ao nascimento, mas se tornam progressivamente irritadas e podem ter convulsões. O gene alterado está no cromossomo 12 e corresponde a uma enzima do metabolismo de um aminoácido essencial para o desenvolvimento (fenilalanina).
- b) **Fibrose cística:** também conhecida por mucoviscidose ou “doença do suor salgado”. As crianças afetadas têm problemas tanto no sistema respiratório (excesso de muco nos pulmões, infecções repetidas e insuficiência pulmonar) como no digestivo (má absorção dos alimentos, diarreia e desnutrição), o que dificulta seu crescimento e desenvolvimento. O gene defeituoso está localizado no cromossomo 7 e codifica uma proteína de membrana celular.

Acompanhe esses critérios na Figura 1.8.

A fenilcetonúria e a fibrose cística podem ser diagnosticadas por exames de sangue especiais realizados nos primeiros dias de vida de um bebê. É o chamado “teste do pezinho” (veja adiante no texto).

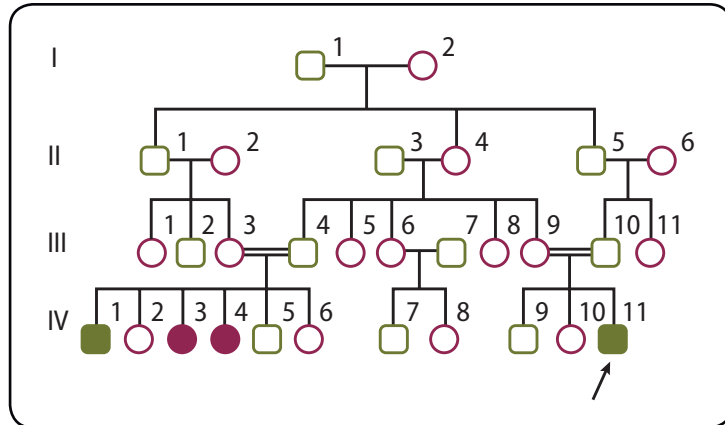


Figura 1.8 - Exemplo de genealogia que demonstra o padrão de herança autossômica recessiva. (Adaptado de: BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001. p. 125).

Herança dominante ligada ao sexo

Uma característica tem herança dominante ligada ao sexo quando:

- não se distribui igualmente nos dois sexos;
- não há transmissão direta de homem para homem;
- há mais mulheres afetadas do que homens afetados;
- os homens afetados têm 100% de suas filhas também afetadas, mas 100% dos seus filhos normais; já as mulheres afetadas podem ter 50% dos seus filhos e filhas também afetados.

Acompanhe esses critérios na Figura 1.9.

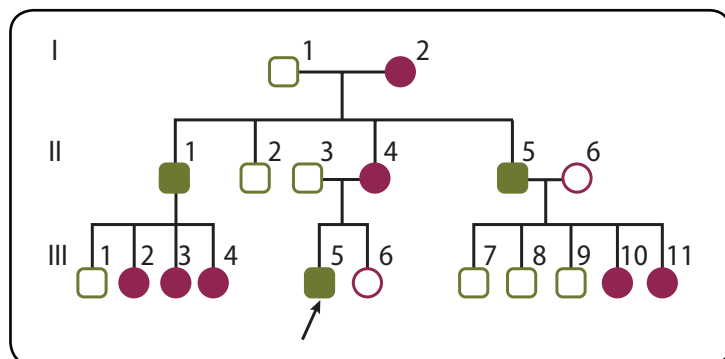


Figura 1.9 - Genealogia hipotética representativa da herança dominante ligada ao sexo, rara. (Adaptado de: BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001. p. 132. Acesso em: 10 jun. 2010.)

Exemplo:

Raquitismo resistente à vitamina D ou hipofosfatemia: defeito hereditário relacionado com a baixa absorção intestinal de cálcio. Os afetados apresentam retardo do crescimento, baixa estatura e raquitismo grave, necessitando de grandes doses de vitamina D, que pode levar a uma melhoria nas anormalidades ósseas (Figura 1.10).

Herança recessiva ligada ao sexo

Uma característica tem herança recessiva ligada ao sexo quando:

- não se distribui igualmente nos dois sexos;
- não há transmissão direta de homem para homem;
- há mais homens afetados do que mulheres afetadas;
- é transmitida por um homem afetado, por intermédio de suas filhas (que são heterozigotas), para 50% dos seus netos do sexo masculino; portanto, os homens afetados são aparentados através de mulheres normais, mas portadoras do gene alterado.
- os homens afetados geralmente têm filhos normais (de ambos os sexos).

Acompanhe esses critérios na Figura 1.11.

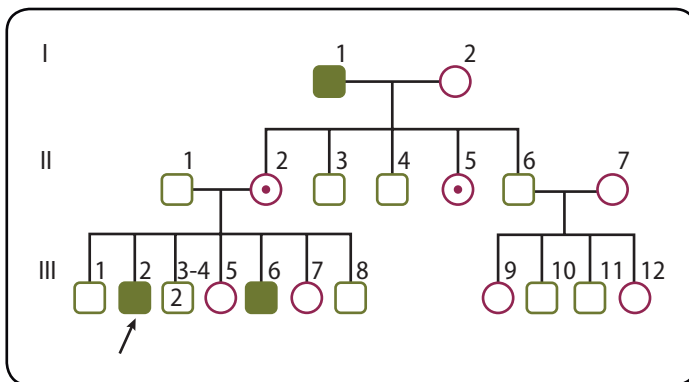


Figura 1.11 - Exemplo de genealogia que demonstra o padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X. (Adaptado de: BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001. p. 130).

Exemplos:

- a) **Hemofilia:** doença hereditária da coagulação sanguínea, caracterizada por sangramentos espontâneos ou em decorrência



Figura 1.10 - Indivíduo com raquitismo.

Hemofilia

O famoso humorista Henfil e seu irmão, o Betinho, ambos já falecidos, eram hemofílicos. Eles não morreram da doença em si, e sim da contaminação pelo vírus da AIDS, contraído durante o tratamento, por transfusões de sangue contaminado. A AIDS bem como a hepatite são hoje grandes fatores de risco para a saúde dos hemofílicos no Brasil.

de pequenos traumas (cortes, quedas etc.) e hemorragias que podem atingir articulações, o cérebro e vários outros órgãos. Os pacientes podem necessitar de frequentes transfusões de sangue. Existem dois tipos principais: hemofilia A, a mais comum na população, causada pela deficiência do fator XVII da coagulação, e hemofilia B, causada pela deficiência do fator IX. Os respectivos genes se localizam no cromossomo X.

b) **Distrofia muscular Duchenne:** é a forma mais grave e mais comum de distrofia muscular, com sintomas que só aparecem entre 3 e 5 anos de vida: fraqueza muscular, caminhar desajeitado, incapacidade para correr e dificuldade para levantar-se. O paciente precisa usar cadeira de rodas ao redor dos 11 anos de idade, e a deterioração muscular posterior acarreta morte por volta dos 18 anos. O gene alterado localiza-se no cromossomo X e afeta a produção da proteína distrofina, cuja ausência provoca degeneração das fibras musculares.

Nas aulas práticas, serão feitos cruzamentos experimentais com mosca-das-frutas (*Drosophila melanogaster*) para demonstrar a herança ligada ao sexo, usando o gene “olho branco” (Figura 1.12).

Anemia falciforme

A anemia falciforme é uma doença hereditária que causa a má formação das hemoglobinas, que assumem forma semelhante a foices. A hemoglobina é formada por quatro polipeptídios, iguais dois a dois. Em um adulto normal homocigoto (Hb^A/Hb^A) ocorre somente a hemoglobina A, que é maior e capaz de fazer o transporte normal de oxigênio. Por se tratar de um gene **codominante**, os heterocigotos (Hb^A/Hb^S) produzem tanto a hemoglobina A como a S, e o indivíduo também sobrevive e tem uma vida quase normal. Os indivíduos afetados são homocigotos recessivos (Hb^S/Hb^S) e produzem somente a chamada hemoglobina S e desenvolvem anemia severa além de outras complicações decorrentes da má circulação provocada pelas hemoglobinas defeituosas. Há um fato curioso aqui. Os indivíduos heterocigotos são mais resistentes à malária, causada por um parasito de hemoglobina, o *Plasmodium falciparum*, mas no casamento entre indivíduos heterocigotos, tem-se a probabilidade de 25% dos filhos serem homocigotos

Codominante

Alelos que contribuem para o fenótipo, porém sem a dominância de um sobre o outro. Na codominância, ambos os alelos conseguem imprimir o seu fenótipo.

para hemoglobina S e, portanto afetados. Os genes da hemoglobina estão localizados no cromossomo 11, e a mutação ocorrida foi a substituição de um único nucleotídeo que altera o códon GAG para GTG, transformando o sexto aminoácido da cadeia de β -Globina, de ácido glutâmico para valina (Figura 1.13).

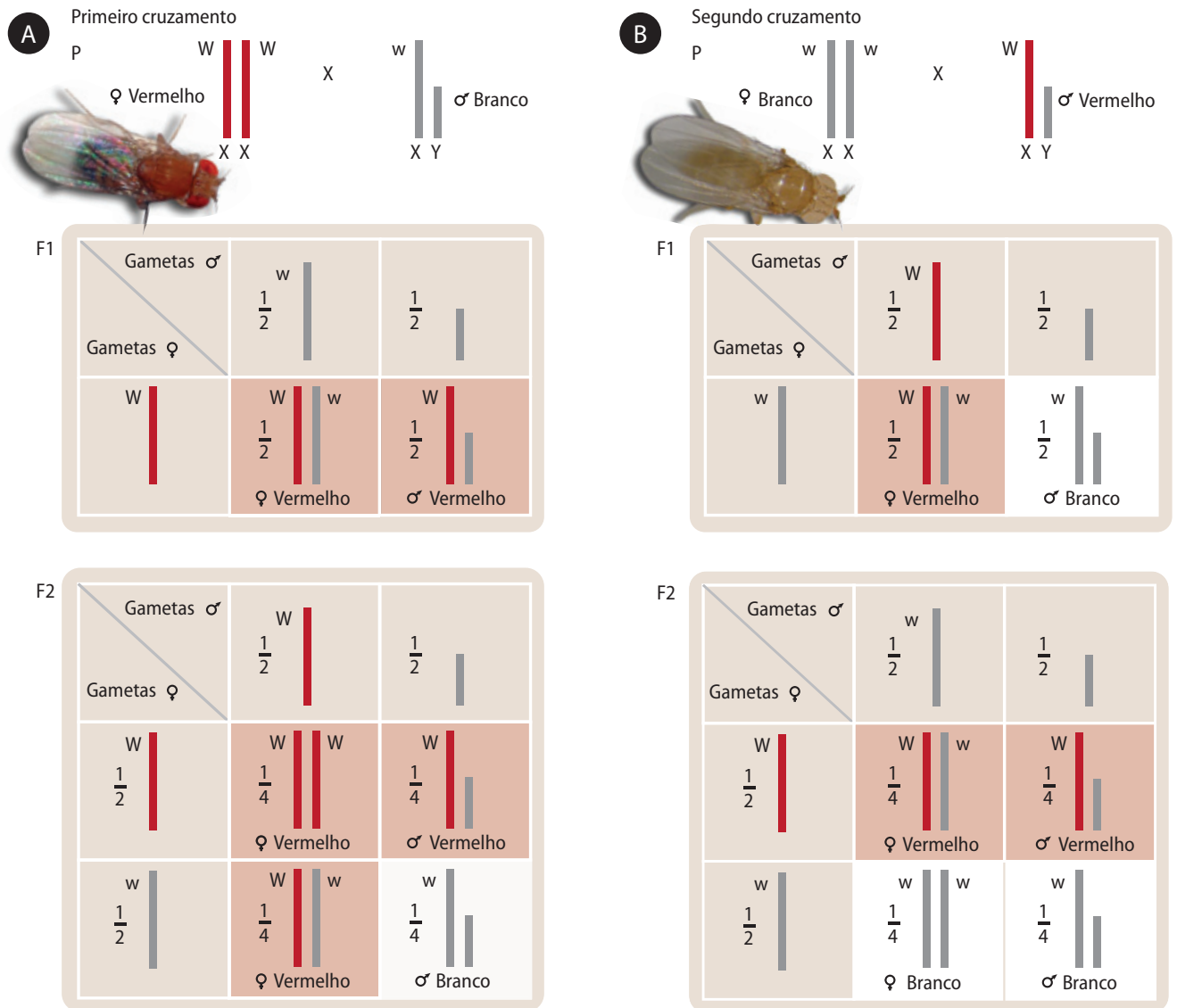


Figura 1.12 - Na foto (A) o aspecto do “selvagem” ou normal, que tem os olhos vermelhos. Na foto (B), o “mutante”, que tem os olhos brancos. O nome usual deste mutante é White, daí ter sido usado o w para identificá-lo. Para genes que existem somente no cromossomo “X”, os cruzamentos recíprocos não dão o mesmo resultado. Para compreender, acompanhe os cruzamentos envolvendo uma fêmea “selvagem”, de olhos vermelhos ($X^W X^W$), com um macho “mutante”, de olhos brancos ($X^w Y$), na esquerda; e uma fêmea “mutante” ($X^w X^w$) com um macho “selvagem” ($X^W Y$), na direita.

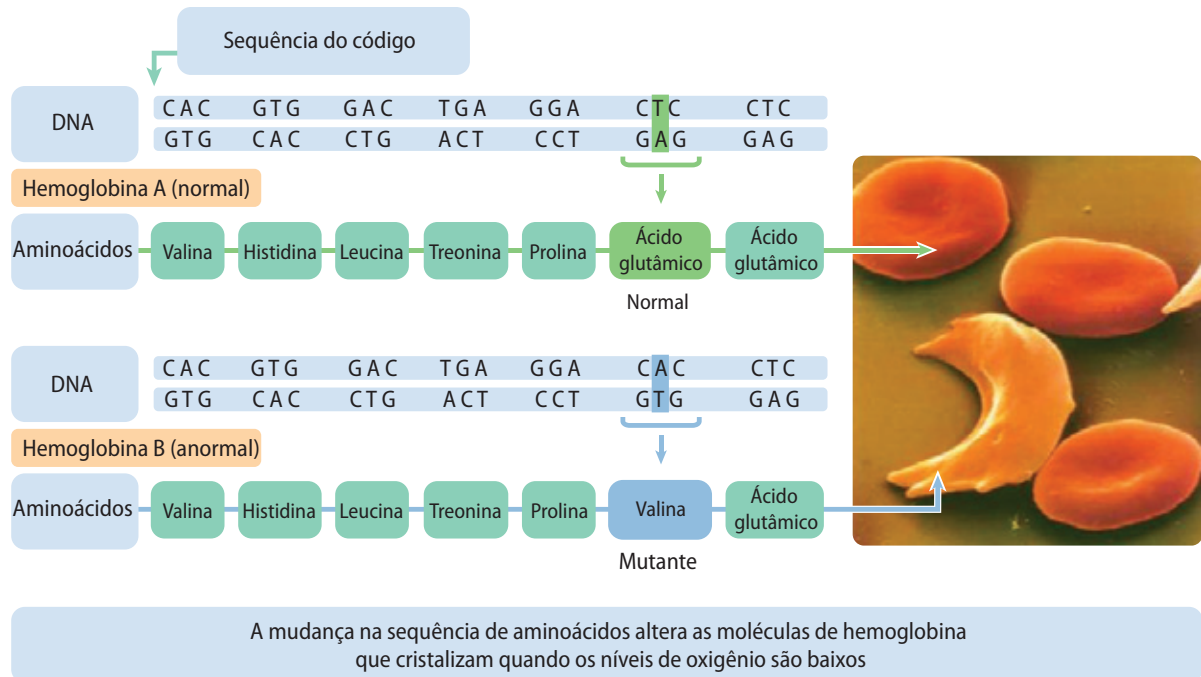


Figura 1.13 - Aspectos de uma hemoglobina normal e de uma anormal, decorrente da doença anemia falciforme.

Ocorrência de anemia falciforme no Brasil

No Brasil, a ocorrência de anemia falciforme gira em torno de 2%, número que pode variar segundo as características étnicas da população estudada chegando, por exemplo, a 5,5% na Bahia, onde há forte presença de negros e mestiços, as etnias em que essa doença é mais frequente. Estima-se que nasçam, a cada ano, mais de 2.500 crianças afetadas, muitas das quais, por falta de atendimento adequado, morrem antes de completar 10 anos de vida.

As Secretarias da Saúde Estaduais e a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) (<http://www.apaebrasil.org.br/>) prestam informações sobre a possibilidade do diagnóstico da **anemia falciforme** e da **fenilcetonúria** em recém-nascidos, através do “teste do pezinho”. Esse teste, feito em postos de saúde ou em laboratórios privados, consiste no exame de gotas de sangue do bebê, retiradas do seu calcanhar, entre 7 a 10 dias de vida. O “teste do pezinho” não tem contraindicação, é simples e rápido e é essencial para prevenir as consequências de doenças genéticas muito graves. Quando o exame detectar a presença de uma dessas doenças, a família da criança deve receber toda a orientação necessária para tratá-la, possibilitando seu desenvolvimento normal.

1.4 Extensões das leis de Mendel

O controle de características por um simples gene é um fato raro na natureza, o que levou muitos pesquisadores a desconfiarem da lisura de Mendel, que encontrou e estudou sete deles. Na maioria dos casos, o efeito de um gene acaba por influenciar em um ou vários outros, efeito chamado de pleiotropia. Há outros casos, em que dois ou mais genes controlam apenas uma característica, efeito denominado de interação gênica.

1.4.1 Exemplo de pleiotropia

Acontece quando um único gene possui o controle sobre as manifestações de várias características do fenótipo que aparentemente não estão relacionadas. Um exemplo clássico de pleiotropia é a **fenilcetonúria**, uma doença observada na espécie humana, decorrente da mutação em um único gene que codifica a FAH, uma enzima presente no fígado, necessária para o metabolismo da fenilalanina. A sua ausência causa diversos danos ao organismo, como diminuição da quantidade de pelos, efeito sobre a pigmentação da pele e redução da capacidade intelectual, ou seja, embora a modificação em uma única enzima interrompa apenas um simples passo metabólico, há mais de um efeito no fenótipo. A doença é autossômica recessiva e afeta aproximadamente um em cada dez mil indivíduos da população caucasiana. A mutação pode acontecer em qualquer uma das milhares de bases dentro do gene. Algumas mutações fazem com que a enzima não mais reconheça a fenilalanina. Outras mutações não impedem, mas diminuem a velocidade de ação da enzima. Existem também mutações que tornam a enzima instável, com o catabolismo (velocidade de degradação) acelerado. Logo os efeitos dessa doença podem ocorrer em diferentes níveis. A FAH pode ser detectada logo após o nascimento através do teste conhecido popularmente por “teste do pezinho”. O tratamento consiste em uma dieta pobre em fenilalanina. A expectativa de vida sem tratamento é baixa, em torno de 30 anos.

O gene da Fenilalanina hidroxilase – FAH está localizado no cromossomo 12. Os indivíduos normais seriam FF ou Ff (portador), já que é um gene com dominância completa. Os indivíduos afetados seriam somente os que possuísem ambos os genes com defeitos, os homozigotos recessivos ff.

1.4.2 Exemplo de interação gênica

Este efeito foi primeiro descrito por Reginald Crundall Punnet, geneticista inglês, mais conhecido pelos “quadrados de Punnet”, aquelas caselas largamente usadas para definir probabilidades nos cruzamentos de genética mendeliana. Em seus estudos com galinhas, definiu como era o controle gênico dos quatro tipos (fenótipos) de cristas: ervilha, rosa, noz e simples. Segundo Punnet, essas características eram condicionadas por dois genes, cada um com dois alelos (R/r e E/e), que se segregam de forma independente durante a formação dos gametas. Se cruzarmos uma galinha de crista rosa com um galo de crista ervilha (ou vice-versa), todos os filhos terão crista noz. Se cruzarmos entre si as galinhas e galos desta geração híbrida, a F1, tem-se na F2 quatro tipos de crista: noz, ervilha, rosa e lisa na proporção de 9:3:3:1. Essa proporção é típica de dois genes, cada um com 2 alelos, tal qual nos cruzamentos dihíbridos feitos para a definição da Segunda Lei de Mendel. A análise deste cruzamento é apresentada na Figura 1.14. Quando dois alelos dominantes estão presentes em um indivíduo ($R_P_$), a crista noz aparece (o traço usado significa que qualquer alelo pode aparecer ali sem que haja mudança no fenótipo, ou seja, $R_P_$ seria o mesmo que mencionar $RRPP$, $RrPP$, $RPPr$ ou $RrPp$). O alelo dominante do gene rosa ($R_$) com o recessivo do gene ervilha (pp) dá a crista rosa. O alelo dominante do gene ervilha ($P_$) com o alelo recessivo do gene rosa (rr) dá a crista ervilha. Quando ambos os genes forem recessivos ($pprr$), dá a crista lisa (Figura 1.14). A dissecação genética da interação pode ser acompanhada na Tabela 1.10.

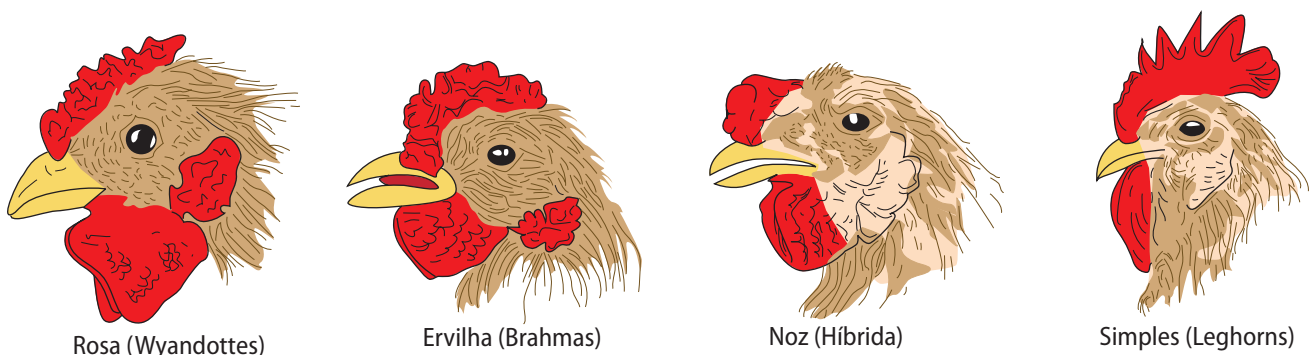


Figura 1.14 - Interação gênica na expressão da crista da galinha. Na raça Wyandottes a crista é do tipo “rosa” ($RRpp$); na raça Brahmas a crista é do tipo “ervilha” ($rrPP$); na Leghorn, a crista é “simples” ($rrpp$). Quando ambos os genes alelos carregam pelo menos um alelo ativo, a crista é “noz” ($R_P_$). (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 33).

Tabela 1.10 - A dissecação genética da interação

Tabela 1.10 - A dissecação genética da interação				
P1				
<i>RR pp</i> (rosa)	X			<i>PP rr</i> (ervilha)
F_1 <i>RrPp</i> (todas noz)				
F2				
	<i>RP</i>	<i>Rp</i>	<i>rP</i>	<i>rp</i>
<i>RP</i>	<i>RRPP</i> (noz)	<i>RRPp</i> (noz)	<i>RrPP</i> (noz)	<i>RrPp</i> (noz)
<i>Rp</i>	<i>RRPp</i> (noz)	<i>RRpp</i> (rosa)	<i>RrPp</i> (noz)	<i>Rrpp</i> (rosa)
<i>rP</i>	<i>RrPP</i> (noz)	<i>RrPp</i> (noz)	<i>rrPP</i> (ervilha)	<i>rrPp</i> (ervilha)
<i>rp</i>	<i>RrPp</i> (noz)	<i>Rrpp</i> (rosa)	<i>rrPp</i> (ervilha)	<i>rrpp</i> (lisa)
A proporção da F2 é de 9:3:3:1				
9 <i>R_P_</i>	noz (não expressos nos parentais)			
3 <i>rrP_</i>	ervilhas			
3 <i>R_pp</i>	rosas			
1 <i>rrpp</i>	lisa (não expressos nos parentais)			

Observe que na F1 o fenótipo obtido era diferente de ambos os parentais. Crista noz e crista simples não estavam expressas nos progenitores originais, mas aparecem na F2. Os genes não alélicos interagem para formar um segundo fenótipo.

1.5 Penetrância e expressividade

O resultado da ação de um gene dominante algumas vezes não é muito bem delimitado, como nos experimentos do Mendel. Às vezes a proporção de um fenótipo é diferente da esperada. É a penetrância do gene. Por exemplo, se a penetrância de certa doença genética for de 50%, significa que somente a metade dos indivíduos portadores do(s) gene(s) que desencadeariam a patologia acabam por externar algum sintoma. Há casos em que, embora os indivíduos tenham o mesmo genótipo da doença, esta se manifesta de maneira branda em uns e de maneira severa em outros. É a expressividade do gene. A doença conhecida como neurofibromatose é uma das desordens que melhor exemplifica tais fenômenos. Essa

doença caracteriza-se por: distúrbios do sistema nervoso, crescimento de múltiplos tumores benignos (neurofibromas), presença de múltiplas lesões pigmentadas na pele (manchas café com leite), crescimento de pequenos tumores na íris (nódulos de Lisch), retardo mental, entre outros. Em adultos, a penetrância é quase completa, ou seja, aproximadamente 100% dos indivíduos afetados desenvolvem a doença, mas a expressividade é variável: alguns só apresentam as manchas, outros nódulos, outros tumores que podem, pela sua localização, causar risco de morte. Em crianças, a penetrância depende da idade. Por exemplo, menos da metade dos portadores da mutação apresentam os sinais mais sutis da doença (as manchas café com leite).

Resumo

No século XIX, a teoria sobre hereditariedade mais aceita era a da “mistura”, pela qual se supunha que as forças que determinavam as características dos genitores eram passadas à prole, combinando-se para formar suas características intermediárias.

Em um organismo, cada gene possui dois alelos, que se separam para a formação dos gametas. Na formação do zigoto, a natureza dupla é restabelecida. Essa é a “Primeira Lei de Mendel” ou da “Segregação dos Caracteres”. Mendel foi o primeiro a reconhecer o padrão fenotípico de 3:1 como decorrente da segregação de uma casamento mono-híbrido. Mendel também analisou como seria a herança de duas características cruzando ervilhas de superfície lisa e cor amarela com ervilhas de superfície rugosa e cor verde. Na primeira geração (F1), todas as sementes obtidas eram lisas amarelas, o que dá para admitir que o alelo liso era **dominante** sobre o rugoso e o amarelo **dominante** sobre o verde. Quando Mendel deixou as plantas da F1 se autofecundarem para formar a F2, encontrou dois dos produtos que mostravam o mesmo fenótipo dos parentais e duas combinações inéditas (amarelas e rugosas, verdes e lisas). Os números obtidos aproximam-se bastante da proporção 9:3:3:1, ou seja, a característica cor da semente segrega-se de modo independente da característica forma da semente e vice-versa. Há

outros casos, em que dois ou mais genes controlam apenas uma característica, efeito chamado de interação gênica. São os casos de: pleiotropia – acontece quando um único gene possui o controle sobre as manifestações de várias características do fenótipo que aparentemente não estão relacionadas; interação gênica – quando dois ou mais pares de genes interagem para determinar uma característica. O resultado da ação de um gene dominante algumas vezes não é muito bem delimitado, como nos experimentos de Mendel podendo ocorrer interações e expressividade variáveis.

Exemplos de doenças genéticas em humanos em que se aplicam as leis de Mendel são: acondroplasia, doença ou coreia de Huntington, fenilcetonúria, raquitismo resistente à vitamina D ou hipofosfatemia, hemofilia, distrofia muscular Duchenne e anemia falciforme.

Referências

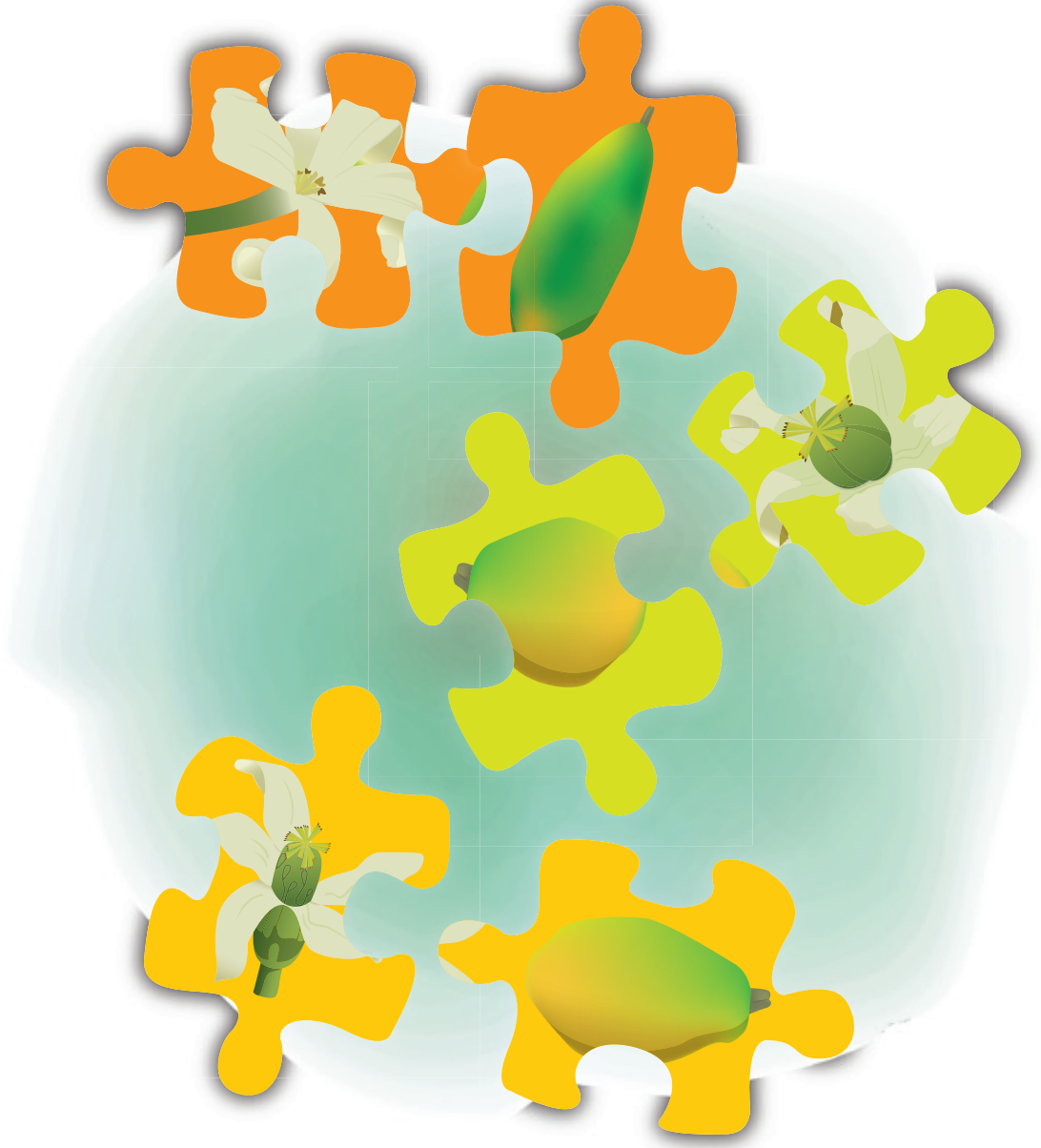
AUDESIRK, G.; AUDESIRK, T. **Biology: life on earth**. London: MacMillan, 1986.

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética humana**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2001.

GRIFFITHS, A. J. et al. **Introdução à genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

TAMARIN, R. H. **Principles of genetics**. 6. ed. New York: WCB/McGraw-Hill, 1999.

CAPÍTULO 2



Determinação gênica do sexo

Ao ler esse capítulo você irá entender os mecanismos de determinação do sexo baseados nos modelos de genética mendeliana, comportamentais e ambientais.

Introdução

Sexo, sem dúvida, está entre os assuntos de maior interesse da nossa espécie. Isso porque está intimamente associado ao prazer, ao envolvimento emocional e a problemas de relacionamento. Mas o que vamos tratar aqui são os mecanismos biológicos que determinam o desenvolvimento de características sexuais em um organismo. Assunto igualmente curioso.

2.1 A importância do sexo

A primeira coisa que nos vem à cabeça sobre a importância do sexo é que ele é necessário para a reprodução das espécies, mas existem muitas delas que se reproduzem sem precisar do sexo, por exemplo, as gramíneas, que se reproduzem pelo lançamento de brotações laterais. Outra grande função do sexo é a de facilitar a combinação de características geradas pelos mecanismos de mutação entre os indivíduos de uma população. As mutações geram a variabilidade, e o sexo consegue combiná-las em alguns indivíduos. Quem de nós não identificou em uma criança, características vindas de um avô, combinadas com as do outro avô, expressas no netinho, trazidas através dos pais da criança?

Para os agricultores, a compreensão de como o sexo é definido, especialmente nas espécies domesticadas, é de grande importância econômica. Existem árvores que produzem apenas flores masculinas, portanto não são frutíferas, e os produtos somente são conse-

guidos nos indivíduos com flores femininas ou com flores **hermafroditas** (ler *O sexo das flores*), como é o caso do mamoeiro (ler *A determinação do sexo no mamoeiro (Carica papaya)*) e do pepino (ler *Como é determinado o sexo do pepino (Cucumis sativus)*), em que a manutenção das plantas masculinas é desnecessária porque demanda cuidados e não produzem frutos. As tilápias, quando criadas em cativeiro, reproduzem-se muito e precocemente e, por isso, não conseguem atingir um tamanho grande o suficiente para serem oferecidas no mercado. Por essa razão, nos lotes que se destinam ao abate, são cultivados somente alevinos machos que podem ser obtidos por “reversão sexual” das fêmeas, conseguida com a aplicação de hormônios, ou por determinação genética, obtida pelo cruzamento de pais com os genes que induzem a formação somente de alevinos machos.

A maioria dos organismos tem dois sexos bem definidos. Em muitos casos, a sua determinação é genética, ou seja, machos e fêmeas têm diferentes combinações alélicas que determinam as suas características morfológicas. Mas existem outros casos em que a determinação dos sexos é comandada pelas condições ambientais (como temperatura e suprimento nutricional) ou mesmo condicionantes comportamentais (o tamanho do indivíduo em relação aos demais do seu grupo).

- **Hermafroditas**
- Termo usado para
- caracterizar as plantas
- com as partes masculinas
- e femininas em uma
- mesma flor.

O sexo das flores

O órgão sexual feminino é o pistilo, que abriga o ovário, onde se alojam os óvulos ou gametas femininos. A parte do pistilo em que é depositado o grão de pólen é o estigma. O órgão sexual masculino é o androceu, onde estão os estames, que sustentam as anteras, em que estão alojados os gametas masculinos, o grão de pólen (Figura 2.1). As angiospermas usualmente têm flores de três tipos sexuais: hermafroditas, femininas e masculinas. Aproximadamente 72% das plantas possuem flores hermafroditas; 4% são monoicas (do grego mono = “uma”; oicos = “casa”), o que significa que possuem as flores unissexuais femininas e as unissexuais masculinas em uma mesma planta; 7% são dioicas (do grego di = “dois”, oicos = “casa”), ou seja, existem plantas com flores masculinas e outras com flores femininas; o restante são plantas com

combinações destes tipos sexuais, como: andromonoicas, em que plantas individuais emitem flores hermafroditas e masculinas (sendo as masculinas predominantes); ginomonoicas, em que plantas individuais emitem flores hermafroditas e femininas (sendo as femininas predominantes); polígamo monoicas, quando plantas individuais emitem flores hermafroditas, femininas e masculinas.

São vários os sistemas de determinação do sexo em plantas unissexuais. Em umas o sexo é determinado por um locus simples, como na *Ginkgo biloba*; em outras, são dois (como no pepino) ou mais loci que controlam essa característica. Algumas têm cromossomos “X” e “Y”, como nos mamíferos, mas em muitas esses cromossomos são praticamente indistinguíveis e somente determinados como tal através de estudos moleculares, como é o caso do mamoeiro.



Figura 2.1 - Partes sexuais de uma flor hermafrodita (A) antera ♂ e (B) estigma ♀.

2.2 Determinação do sexo

2.1.1 A determinação do sexo no mamoeiro (*Carica papaya*)

O mamoeiro tem basicamente três sexos: feminino, masculino e hermafrodito (Figura 2.2). Os frutos produzidos pelas flores femininas são mais globosos que os produzidos pelas flores hermafroditas. Esses frutos são os preferidos pelo mercado consumidor e pelos agricultores porque suportam mais o transporte e ocupam menos espaço nas caixas que os frutos vindos de flores femininas. O cultivo de plantas hermafroditas tem a grande vantagem de não precisar de pólen vindo de plantas masculinas, que ocupam espaço, demandam cuidados e não produzem frutos comerciais. Por essa razão, os agricultores plantam de três a cinco plantas por cova, e assim que as plantas emitem flores e conseqüentemente o seu sexo pode ser definido, as masculinas e as femininas são sacrificadas.

A determinação do sexo no mamoeiro é controlada por um ainda incipiente par de cromossomos do tipo $XX-XY$, porém com dois cromossomos Y , muito similares entre si, mas um deles, o Y_2 , com a capacidade de manter a parte feminina na flor. Os genótipos masculino, feminino e hermafrodita seriam respectivamente XY , XX e XY_2 . As combinações YY , Y_2Y_2 e YY_2 são sempre letais (Tabela 2.1).

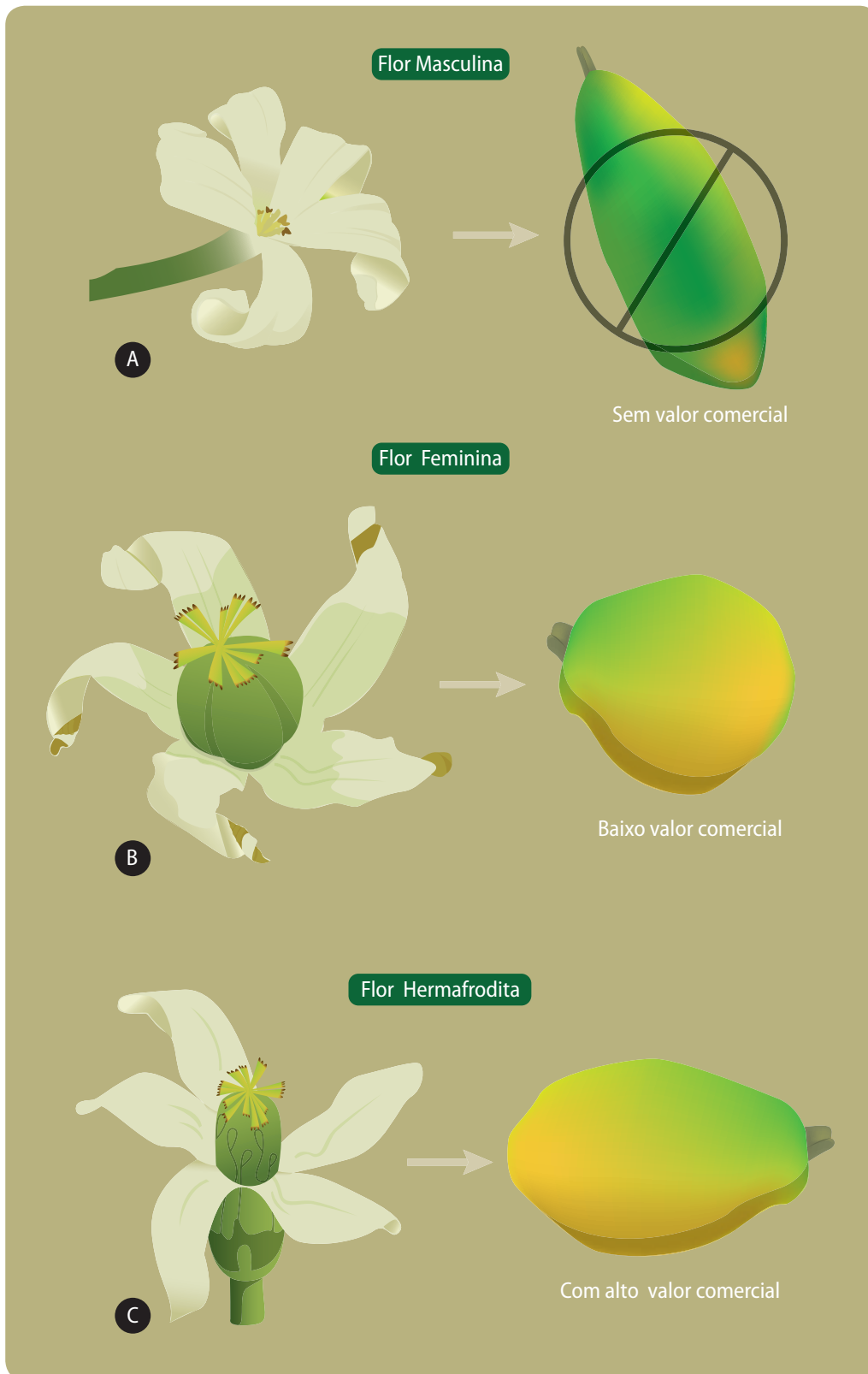


Figura 2.2 - Tipos de flores e frutos dos mamoeiros. (A) flores masculinas; (B) flores femininas; (C) flores hermafroditas. (Adaptado de: SEMINARS IN CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY, 2007. p. 401-408).

Tabela 2.1 - Resultado de cruzamentos de plantas de mamoeiro de diferentes sexos

Cruzamentos		Proporções sexuais					
		Viáveis			Inviáveis		
		Feminina (XX)	Masculina (XY)	Hermafrodita (XY ₂)	Y ₂ Y ₂	YY	YY ₂
Masculina pistilada* (XY)	Masculina (XY)	1	2	---	---	1	---
Feminina (XX)	Masculina (XY)	1	1	---	---	---	---
Hermafrodita (XY ₂)	Hermafrodita (XY ₂)	1	---	2	1	---	---
Feminina (XX)	Hermafrodita (XY ₂)	1	---	1	---	---	---
Hermafrodita (XY ₂)	Masculina (XY)	1	1	1	---	---	1

Transposon :
São sequências de DNA :
móveis que podem se :
autorreplicar e serem :
inseridas em outra :
região do cromossomo. :
É um gene “saltador”. :

*Observação: Na região do gene que controla a determinação do sexo nos mamoeiros, existe uma enorme quantidade de **transposons** capazes de induzir ou reprimir a formação de pistilos nas flores, revertendo o sexo dos mamoeiros. Daí a possibilidade de plantas geneticamente masculinas poderem ser cruzadas e gerarem sementes.

Observando-se o resultado dos cruzamentos apresentados na Tabela 2.1, nota-se que o cruzamento mais vantajoso para produzir sementes para um agricultor seria entre plantas hermafroditas, já que podem ser geradas duas plantas hermafroditas para uma planta feminina e nenhuma masculina.

2.1.2 Como é determinado o sexo do pepino (*Cucumis sativus*)

O sexo do pepino é controlado por dois genes, cada um com dois alelos. No caso dos agricultores, é interessante que todas as plantas sejam hermafroditas, porque não precisariam manter e cuidar das masculinas para servirem como supridoras de grãos de pólen. Os produtores comerciais de sementes sabem disso e usam somente matrizes hermafroditas para produzirem as sementes que são comercializadas, porque geram somente plantas hermafroditas (Tabela 2.2).

Tabela 2.2 - Genótipos e sexo correspondente no pepino (<i>Cucumis sativus</i>)	
Genótipo	Sexo
ffMM ou ffMm	monoica
FFMM ou FfMm	ginoica
Ffmm	andromonoica
FFmm	hermafrodita

2.1.3 A determinação do sexo nas garoupas

Nas garoupas, tanto a parte masculina como a feminina estão presentes no indivíduo, mas o dominante (geralmente o mais corpulento) é funcionalmente macho, e os dominados são fêmeas. Quando o dominante desaparece, a fêmea mais corpulenta do grupo exterioriza a sua função de macho. Existem outras espécies de peixes em que este sistema é inverso (Figura 2.3).



Figura 2.3 - Garoupa. (Fonte: <<http://www.fishbase.org>>. Acesso em: 16 jun. 2010).

2.1.4 A determinação cromossômica dos sexos

Os genes que determinam a diferenciação morfológica dos sexos estão localizados em um par de cromossomos, os “cromossomos sexuais”. Existem basicamente três mecanismos de determinação cromossômica do sexo: XY, ZW, XO (Figura 2.4).

No caso do sistema “XY”, as fêmeas têm um par **homomórfico** (XX) de cromossomos, e os machos um par heteromórfico (XY), como na espécie humana.

No sistema ZW essa diferenciação é similar a anterior, mas de maneira inversa porque as fêmeas é que têm um par heteromórfico

- **Homomórfico**
- Diz-se do par homólogo de cromossomos quando é morfológicamente idêntico.

Bovinos XY			Gafanhoto XO			Aves ZW		
♀	♂		♀	♂		♀	♂	
		29A + X			11A + X			8A + Z
		29A + Y			11A			8A + Z
29A + X	58A + XX	58A + XY	11A + X	22A + XX	22A + X	8A + Z	16A + ZZ	16A + ZZ
29A + X	58A + XX	58A + XY	11A + X	22A + XX	22A + X	8A + W	16A + ZW	16A + ZW

Figura 2.4 - Principais sistemas de determinação do sexo. (Adaptado de: RAMALHO et al., 2004, p. 239).

Determinação do sexo em mamíferos

Nos mamíferos placentários, a presença do cromossomo Y determina o sexo. As células de uma fêmea contêm dois cromossomos X, e as células de um macho contêm um cromossomo X e um Y. Ocasionalmente nascem indivíduos sem um dos cromossomos sexuais, e o sexo desses indivíduos é sempre determinado pela presença ou ausência do cromossomo Y. Então, os indivíduos com o cariótipo 47,XXY e 47,XYY são masculinos, enquanto que os indivíduos com o cariótipo 45,X e 47,XXX são femininos. O cromossomo Y possui uma região com um gene chamado de SRY (vindo do inglês *Sex-determining Region Y* / Região-determinante do Sexo Y), que desencadeia a formação dos testículos. Até a sétima semana de idade do embrião esta região se encontra inativa, e as gônadas do embrião podem se desenvolver em testículo ou ovário. Há indivíduos com defeitos no gene SRY que, embora sejam XY, acabam tendo o seu desenvolvimento morfológico como mulher (Figura 2.5, próxima página).

(ZW) de cromossomos, e os machos os homomórficos (ZZ); como nos casos das aves e de alguns insetos (observação: XY e ZW são notações que não têm qualquer relação com o tamanho ou a forma dos cromossomos).

No sistema XO (diz-se “xis zero”), existe apenas um cromossomo sexual, como em gafanhotos, besouros e libélulas, em que as fêmeas têm duas cópias do cromossomo X (XX) e os machos apenas uma.

2.1.5 Determinação do sexo das moscas-das-frutas

Embora a drosófila tenha o seu sexo determinado pelo sistema XY, experimentalmente podem ser conseguidos indivíduos com um número variável de cromossomos X e Y, por exemplo, indivíduos XXY, XXXYY e assim por diante. Avaliando o sexo desses indivíduos experimentais, viu-se que o cromossomo Y não interfere tanto na determinação sexual, porque indivíduos diploides XXY são femininos e diploides XO são masculinos. De fato, a determinação sexual das drosófilas acontece pela relação entre cromossomos X e autossomos. O balanço entre os fatores determinantes femininos presentes no cromossomo X e os fatores determinantes masculinos existentes nos autossomos determina qual o sexo que irá ser expresso. Logo, XX, XXY e XXYY são fêmeas, enquanto XY e XO são machos (Tabela 2.3).

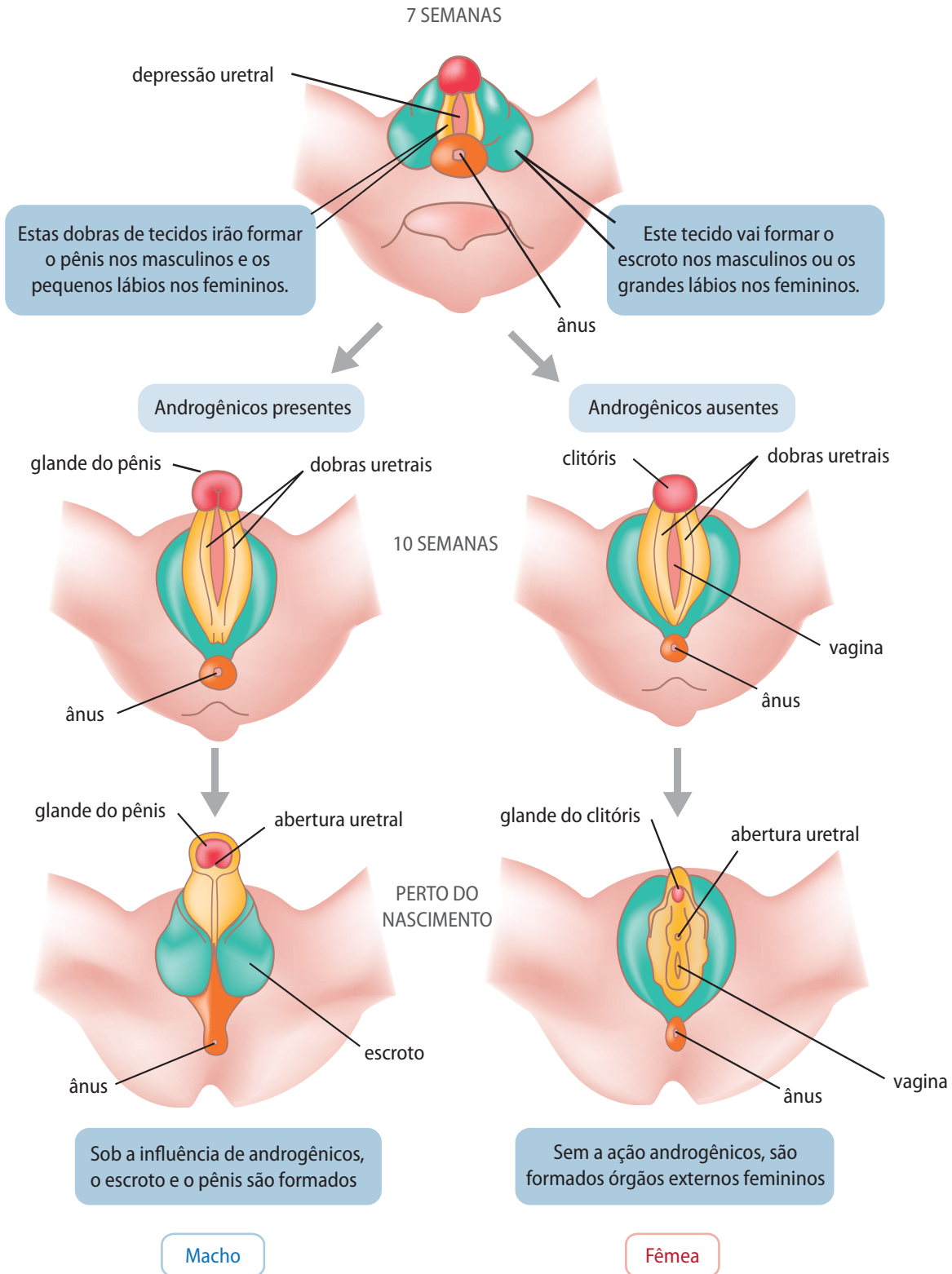


Figura 2.5 - Diferenciação externa da genitália do embrião ao feto em humanos. (Adaptado de: <<http://media-2.web.britannica.com/eb-media/09/119609-004-F6CABBC7.jpg>>. Acesso em: 15 jun. 2010.)

Tabela 2.3 - Teoria da determinação do sexo em drosófilas baseada na relação entre os cromossomos X e Y

Número de cromossomos X	Grupos de cromossomos autossômicos (A)	Número total de cromossomos	Relação X/A	Sexo
3	2	9	1,5	Metafêmea
4	3	13	1,33	Fêmea
4	4	16	1,00	Fêmea
3	3	12	1,00	Fêmea
2	2	8	1,00	Fêmea
1	1	4	1,00	Fêmea
2	3	11	0,67	Intersexo
1	2	7	0,50	Macho
1	3	10	0,33	Metamacho

As drosófilas possuem três pares de cromossomo autossômicos e um par de heterossomos (o XY), totalizando oito cromossomos. Um grupo de autossomos (A) consiste então de três cromossomos. (Fonte: TAMARIN, 1999. p. 86).

Haploides (N)

Indivíduos que possuem apenas um genoma (N). Os indivíduos diploides possuem dois genomas (2N), ou seja, os haploides possuem apenas um membro de cada par de cromossomos.

O sexo na abelha-doméstica (*Apis mellifera mellifera*) e na abelha-africana (*A. mellifera adansonii*), bem como nas formigas, é definido pela fertilização ou não dos óvulos. Portanto, os óvulos **haploides (N)** produzem indivíduos machos. Os óvulos fertilizados (2N) geram indivíduos femininos. No caso das abelhas mencionadas, se estas receberem como alimento apenas pólen e mel e crescerem em um alvéolo pequeno formarão abelhas operárias. Se receberem como alimento a geleia real e crescerem em um alvéolo mais espaçoso, desenvolverão bem o seu abdômen e, por isso, serão capazes de por ovos e serão as abelhas-rainhas (Figura 2.6).

Existem outros sistemas de determinação do sexo que independem dos cromossomos, como algumas espécies de répteis. No caso dos jacarés e das tartarugas, o sexo é determinado pela temperatura em que os ovos são incubados (ler *Determinação sexual dependente da temperatura*). Algumas espécies de caramujos mudam de sexo ao longo da sua vida. Eles começam como machos para depois se tornarem fêmeas.

Partenogênese

A partenogênese refere-se a um tipo de reprodução assexuada de animais em que o embrião se desenvolve de um óvulo sem ocorrência da fecundação.

Algumas espécies não têm sexos distintos, como os hermafroditos, que possuem as partes femininas e masculinas em um mesmo indivíduo (por exemplo, as minhocas e algumas espécies de caracóis). Algumas espécies de peixes, répteis e insetos se reproduzem por **partenogênese** e todas são fêmeas.

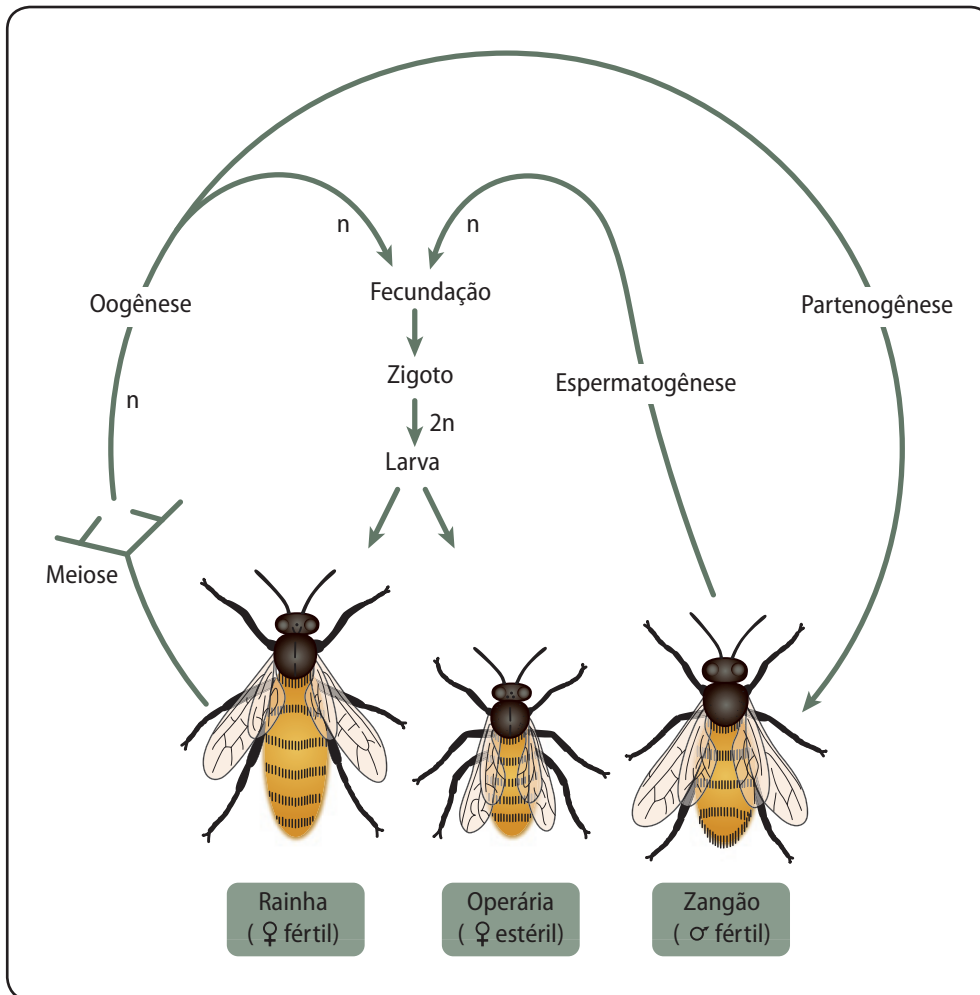


Figura 2.6 - Sistemas de determinação do sexo em abelhas (*Apis mellifera mellifera*). (Adaptado de: RAMALHO et al, 2001, p. 244).

Em alguns artrópodes, todos os indivíduos são cromossomicamente ZZ, ou seja, são todos machos, mas quando infectados por uma bactéria do gênero *Wolbachia* alteram a sexualidade e se transformam em fêmeas.

Como existe uma variação muito grande de organismos vivos, a determinação do sexo em muitos deles ainda não é bem compreendida, e a cada momento é descoberta uma nova forma para a sua determinação.

Determinação sexual dependente da temperatura

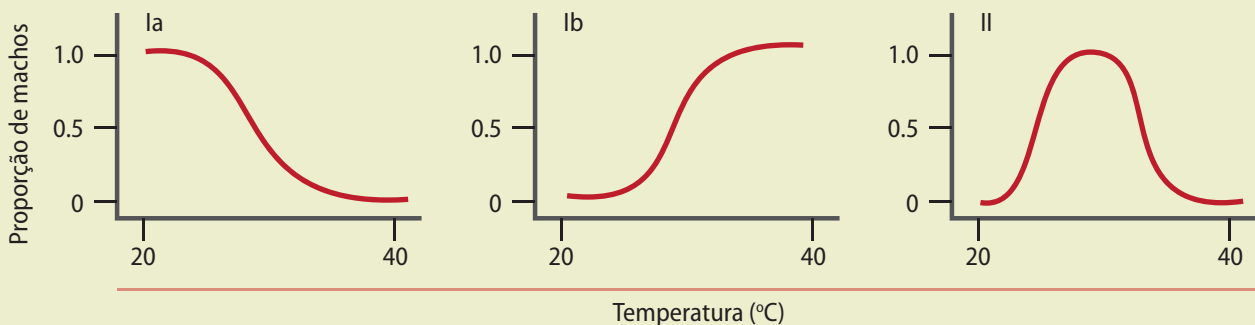
Determinação sexual dependente da temperatura é um sistema muito comum em répteis, em que uma determinada faixa de temperatura induz o desenvolvimento de machos e outra faixa de temperatura, o desenvolvimento de fêmeas. Separando essas faixas termais existe uma zona de transição onde são gerados machos e fêmeas. Existem três padrões de classificação de determinação sexual dos répteis.

Padrão Ia. Baixas temperaturas de incubação produzem machos, e altas temperaturas, fêmeas; as fême-

as adultas são maiores que os machos. É exclusivo e o mais comum para tartarugas;

Padrão Ib. Baixas temperaturas de incubação geram fêmeas, e altas temperaturas machos; os machos são maiores que as fêmeas. É conhecido em lagartos e crocodilianos;

Padrão II. Apresenta duas temperaturas pivotais; baixas e altas temperaturas de incubação geram fêmeas, e temperaturas intermediárias machos; machos e fêmeas adultos têm, aproximadamente, o mesmo tamanho. Ocorre em todos os grupos de répteis.



2.1.6 Uma inusitada forma de determinação do sexo

Na ginogênese ou hibridogênese, todos os indivíduos são femininos, e para se reproduzirem usam o esperma de outra espécie. Os cromossomos carregados no gameta da espécie doadora são descartados durante a formação do zigoto, permanecendo somente o genoma materno. Em condições especiais, ocorre a troca de pedaços de cromossomos entre as espécies envolvidas pelo fenômeno do *crossing-over*, o que gera variabilidade nas populações. Mas, usualmente, é como se as mães fizessem um “clone de si”, através de um embrião induzido pelo “empréstimo” de um esperma de outra espécie. Esse é o caso das “peixinhas” da espécie “Amazon molly” (*Poecilia formosa*), que têm esse nome em alusão às guerreiras mulheres da mitologia grega chamadas de Amazonas. É uma espécie muito comum nos aquários de todo o mundo, e para se reproduzirem usam os espermatozoides de outras três

espécies que naturalmente têm os dois sexos em indivíduos separados: *P. latipinna*, *P. mexicana* e *P. latipunctata*, todas largamente distribuídas nos Estados Unidos e no México (Figura 2.7).



Figura 2.7 - *Poecilia latipinna*. Espécie muito comum nos aquários de todo o mundo. (Fonte: <<http://www.fishbase.org>>. Acesso em: 05 jun. de 2010).

Resumo

A maioria dos organismos tem dois sexos bem definidos. Existem basicamente três mecanismos de determinação cromossômica do sexo: XY, ZW, XO. No caso do sistema XY, as fêmeas têm um par homomórfico (XX) de cromossomos e os machos, os heteromórficos (XY) como nos casos da espécie humana. No sistema ZW é o inverso, as fêmeas é que são as heteromórficas, é o caso das aves. No XO (diz-se “xis zero”), existe apenas um cromossomo sexual, como nos gafanhotos, besouros e libélulas; as fêmeas têm duas cópias do cromossomo X (XX) e os machos, apenas uma. Nos mamíferos placentários, o cromossomo Y possui uma região com um gene chamado de SRY (vindo do inglês *Sex-determining Region Y* / Região-determinante do Sexo Y), que desencadeia a formação dos testículos.

Existem outros casos em que a determinação dos sexos é comandada pelas condições ambientais (como temperatura e suprimento nutricional) ou mesmo condicionantes comportamentais (o tamanho do indivíduo em relação aos demais do seu grupo). Nas plantas, o órgão sexual feminino é o pistilo. O órgão sexual masculino é o androceu. As angiospermas usualmente têm flores de três tipos

sexuais: hermafroditas, femininas e masculinas. Aproximadamente 72% das plantas possuem flores hermafroditas; 4% são monoicas (do grego *mono* = “uma”; *oicos* = “casa”) que significa que possuem as flores unissexuais femininas e as unissexuais masculinas em uma mesma planta; 7% são dioicas (do grego *di* = “dois”, *oicos* = “casa”), ou seja, existem plantas com flores masculinas e outras com flores femininas; o restante são plantas com combinações destes tipos sexuais, como: andromonoicas, em que plantas individuais emitem flores hermafroditas e masculinas (sendo as masculinas predominantes); ginomonoicas, em que plantas individuais emitem flores hermafroditas e femininas (sendo as femininas predominantes); poligamomonoicas, quando plantas individuais emitem flores hermafroditas, femininas e masculinas. São vários os sistemas de determinação do sexo em plantas unissexuais. Em umas o sexo é determinado por um locus simples (como na *Ginkgo biloba*), em outras são dois (como no pepino) ou mais loci que controlam essa característica. Algumas têm X e Y, como nos mamíferos, mas em muitas estes cromossomos são praticamente indistinguíveis e somente determinados como tal através de estudos moleculares, como é o caso do mamoeiro.

Referências

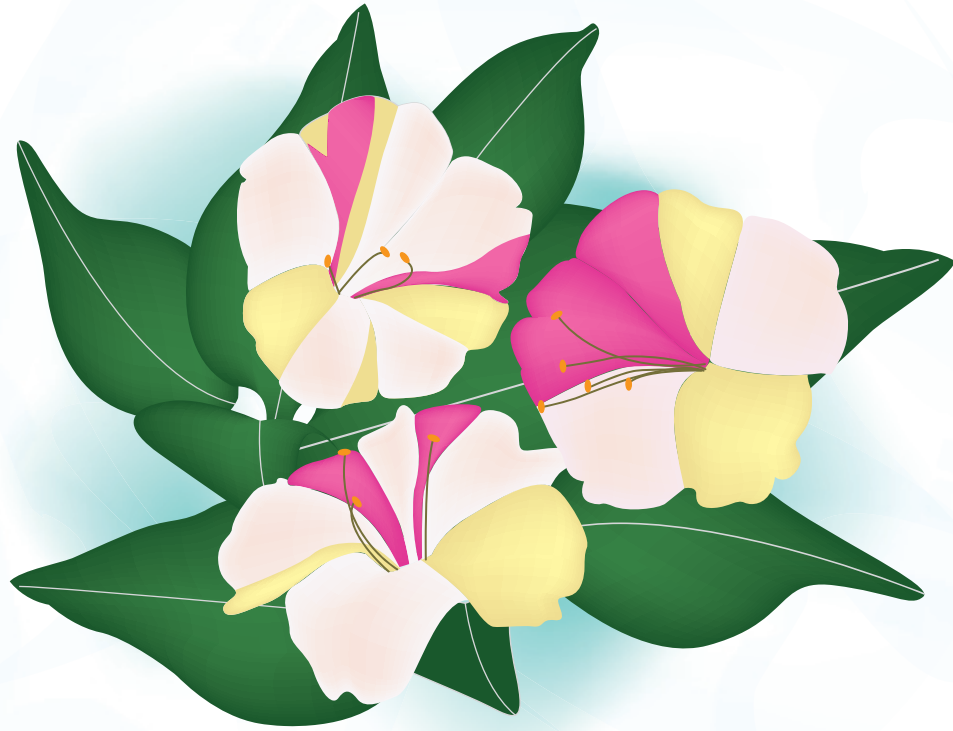
GRIFFITHS, A. J. et al. **Introdução à genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

RAMALHO, M.; SANTOS, J. B.; PINTO, C. B. **Genética na agropecuária**. 3. ed. São Paulo: Globo/FAEPE, 2001.

SEMINARS IN CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY. Maryland Heights: Elsevier, v. 18, 2007.

TAMARIN, R. H. **Principles of genetics**. 6. ed. New York: WCB/McGraw-Hill, 1999.

CAPÍTULO 3



Herança extracromossômica

Neste momento, iremos mostrar que existem outros mecanismos de transferência genética, de mãe para filho, que não envolvem a contribuição dos genes paternos.

Introdução

Até o momento, estudamos como ocorre a transmissão dos caracteres hereditários carregados pelos cromossomos existentes no núcleo das células. Porém, no citoplasma de uma célula podem existir organelas (mitocôndrias e cloroplastos), parasitas e simbiontes, todos com os seus próprios materiais genéticos, cuja hereditariedade não obedece às leis de Mendel e, por isso, é chamada de “herança não mendeliana”, “extracromossômica”, “não cromossômica” ou “citoplasmática”.

3.1 Como identificar uma herança extracromossômica

Cultivar

Termo usado para designar um variante genético que tenha sido selecionado pelo homem, no presente caso, com o objetivo ornamental.

Há uma tendência popular de considerar “cultivar” como sinônimo de “variedade”, que é um termo de aplicação botânica ou ecológica que denomina uma população de variantes genéticas, mas selecionados por mecanismos naturais.

A herança extracromossômica pode ser identificada quando resultados inesperados são obtidos em cruzamentos recíprocos, em que a característica materna é mantida, por gerações e gerações, nos seus descendentes. Um exemplo é o da herança de cloroplastos da Maravilha (*Mirabilis jalapa*), uma planta ornamental que é muito comum nos jardins tropicais e subtropicais de todo o mundo. Essa planta possui uma **cultivar** variegada, ou seja, com tecidos em que os cloroplastos se desenvolvem normalmente e, por isso, são verdes, e tecidos em que os cloroplastos são defeituosos e, por isso, são brancos (Figura 3.1). Em 1909, Carl Correns, pesquisador que ajudou na redescoberta dos dados de Mendel, fez cruzamen-

tos entre flores de ramos completamente brancos; completamente verdes; e variegados. Os dados de Correns são mostrados na Tabela 3.1, em que basicamente duas características são evidentes:

- a) há uma diferença entre cruzamentos recíprocos (fêmea branca \times macho verde dá um resultado diferente de macho branco \times fêmea verde);
- b) o fenótipo do genitor feminino é responsável pelo fenótipo de toda a prole, e o fenótipo do progenitor masculino é irrelevante para a determinação do fenótipo dos seus descendentes.



Figura 3.1 – Ilustração de uma planta variegada de *Mirabilis jalapa* similar a que Carl Correns usou. Os tecidos das flores são derivados de uma gema, que pode ser formada em qualquer parte do ramo, e as flores formadas poderão ser usadas nos cruzamentos.

A explicação seria a de que os cloroplastos, defeituosos ou não, estariam sendo herdados do genitor materno, ou seja, os ovócitos dos ramos brancos estariam produzindo óvulos que carregavam somente cloroplastos defeituosos e, por isso, **brancos**. Já os ovócitos dos ramos verdes carregavam somente óvulos com cloroplastos normais e, por isso, verdes, e os dos ramos variegados com o citoplasma contendo cloroplastos normais e defeituosos e, por isso, variegados.

As plantas brancas têm dificuldades para fotossintetizar e, por isso, morrem após esgotarem a energia de reserva trazida pelas sementes. As demais se desenvolvem e podem ser usadas em outras gerações de cruzamento, e nessas gerações subsequentes, os padrões de herança materna continuam sempre a serem repetidos.

Tabela 3.1 – Resultado dos cruzamentos entre flores originadas de diferentes partes de *Mirabilis jalapa*

Fenótipo dos ramos portando ovócitos do genitor ♀	Fenótipo dos ramos portando pólen do genitor ♂	Fenótipo da prole
Branco	Branco	Branco
Branco	Verde	Branco
Branco	Variiegado	Branco
Verde	Branco	Verde
Verde	Verde	Verde
Verde	Variiegado	Verde
Variiegado	Branco	Variiegado, verde ou branco
Variiegado	Verde	Variiegado, verde ou branco
Variiegado	Variiegado	Variiegado, verde ou branco

(Fonte: GRIFFITHS, 2002).

3.2 Esterilidade citoplasmática

Em plantas monoicas, é possível ocorrer a autofecundação, mas elas dispõem de inúmeras barreiras que podem evitar que isso ocorra, uma delas é a macho-esterilidade. Essa característica nas plantas geralmente é controlada por genes citoplasmáticos e, por causa disso, herdada maternamente. Nas plantas domesticadas, a característica macho-esterilidade, quando descoberta, pode ser usada nos programas de melhoramento genético porque com ela pode-se direcionar os cruzamentos nos programas de produção de **sementes híbridas**. O principal problema na produção das sementes híbridas está na dificuldade de evitar que: as linhagens puras, uma vez obtidas, venham ser polinizadas somente pelo pólen da outra linhagem que se deseja hibridar. As plantas macho-estéreis não produzem pólen funcional, mas produzem óvulos fecundos. Com base nisso, quando se deseja produzir sementes híbridas, transfere-se o gene de macho-esterilidade para a linhagem que se deseja usar como progenitora feminina.

Uma vez conseguido isso, plantam-se as linhagens macho-estéreis em linhas intercaladas pelas linhagens que se deseja vir a

Sementes híbridas

No sentido agrônomo, são aquelas filhas do cruzamento de duas linhagens puras e geneticamente diferentes, porque foram obtidas por sucessivas gerações de autocruzamento. São preferidas pelos agricultores porque a produtividade é maior do que a média dos parentais, ou seja, o “efeito de heterose”.

ser a doadora de pólen. As sementes colhidas das plantas macho-estéreis são, portanto, híbridas.

Como se transfere o gene de macho-esterilidade para uma variedade de planta?

Quando se tem uma linhagem selecionada e com ela deseja-se formar um híbrido, é preciso antes passar para ela o gene de macho-esterilidade. Isso é conseguido com o cruzamento de uma variedade que possui tal gene, seguido de sucessivas gerações de **retrocruzamentos** com a variedade que se deseja que venha a ter o gene de macho-esterilidade (Figura 3.2). Os filhos obtidos do retrocruzamento vão progressivamente ficando com a mesma carga genética do parental usado como masculino no início do processo.

- **Retrocruzamento**
- Diz-se do cruzamento de um
- filho ou filha com o parental
- de sexo oposto.

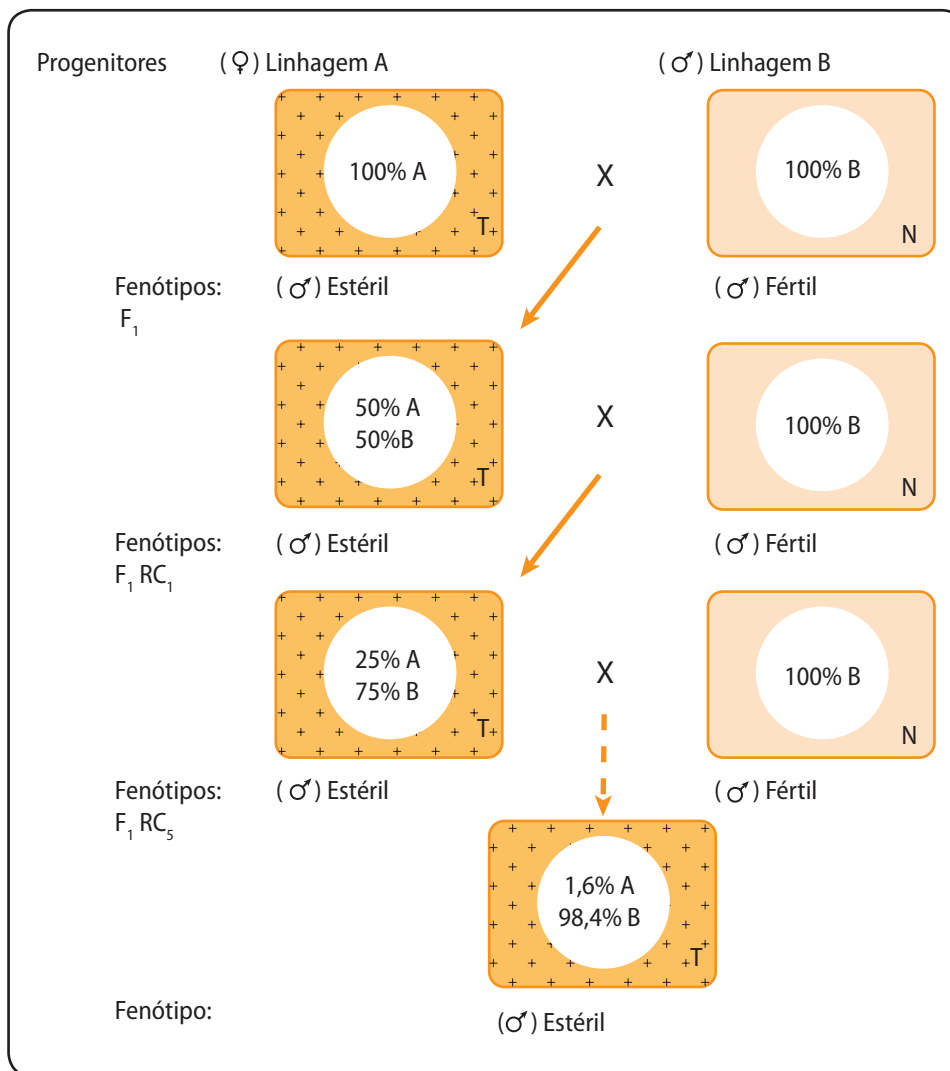


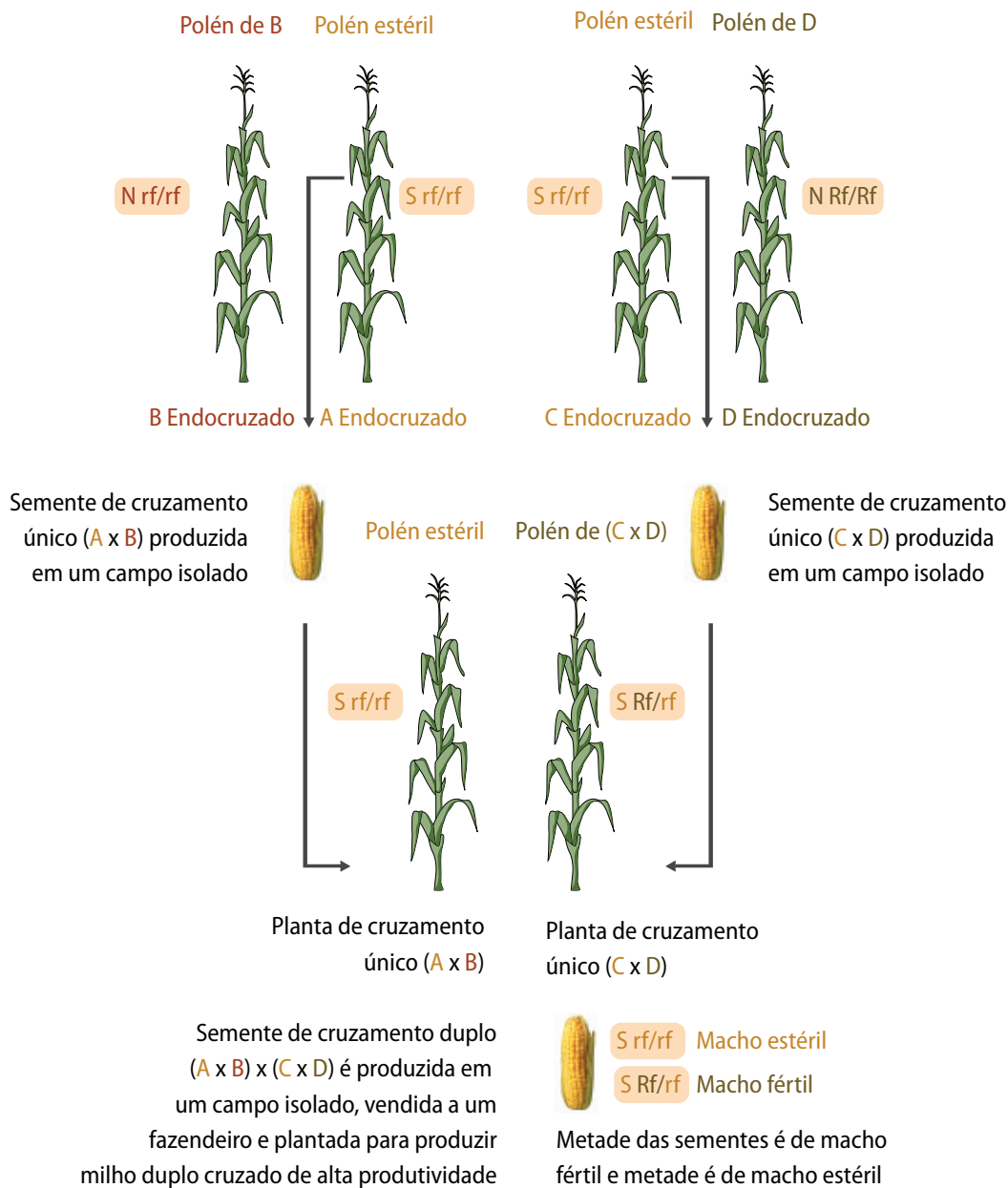
Figura 3.2 – Esquema de transferência do citoplasma *T*, causador da macho-esterilidade (de uma linhagem *A*), em milho para uma cultivar melhorada (linhagem *B*). Após cinco gerações de retrocruzamentos obtém-se uma linhagem macho-estéril com citoplasma *T* da linhagem *A* e quase todo o genoma da linhagem *B*. (Adaptado de RAMALHO et al., 2001, p 256).

Como são produzidas as sementes de milho híbrido?

As linhagens puras obtidas por sucessivas gerações de autopolinização são geralmente pouco vigorosas devido ao acúmulo de genes em homozigose. Usá-las como progenitoras para a produção de sementes híbridas é antieconômico, porque produzem pouco, embora o vigor híbrido possa ser logo expressado nas sementes por elas geradas. A saída encontrada foi a de produzir sementes a partir de quatro linhagens parentais puras: *A*, *B*, *C* e *D*, cruzá-las de modo a formar duas linhagens híbridas (exemplo: *AxB* e *CxD*) e cruzar estas linhagens, o que resulta nos chamados “híbridos de cruzamento duplo” (Figura 3.3). Para que isso seja possível, é usado um segundo gene, de herança nuclear, que é capaz de restabelecer a fertilidade masculina. Em cada etapa de cruzamento o uso adequado dos genes de macho-esterilidade citoplasmáticos e o de restaurador de fertilidade garantem que seja evitada a autofecundação dos progenitores femininos e, no final, tenha-se uma substancial produção de sementes, as quais, quando plantadas pelos agricultores, gerem plantas com elevada produtividade e com uma parcela dos indivíduos produtores de pólen fértil que é suficiente para fecundar as demais plantas macho-estéreis e garantir a produção comercial de milho.

Algumas vezes a herança materna pode ser confundida com o efeito materno. Este último não é controlado por nenhum gene, é um efeito decorrente da condição ambiental e do fenótipo da mãe, geralmente conseguido pela suplementação da mãe para os óvulos de RNAs mensageiros e/ou proteínas. O efeito materno pode ter alguma importância adaptativa para a descendência frente a possíveis variações ambientais. A sua expressão geralmente é mantida por poucas gerações, mas há casos em que chega a cinco gerações, como em *Drosófilas*, que geralmente crescem a uma temperatura de 21°C, mas quando expostas a 36°C por 22 horas, geram descendências anãs. Estas descendências, quando cruzadas entre si, geram indivíduos anões que continuam aparecendo, mas em menores frequências nas gerações sucessivas.

Outro caso clássico do efeito materno é o descrito para o caramujo *Limnaea peregra* que tem a abertura voltada para a esquerda ou para a direita, controlada por um gene autossômico com do-



S = Citoplasma com esterilidade masculina
N = Citoplasma normal
Rf = Um restaurador nuclear (supressor) de S

Figura 3.3 – Esquema de cruzamentos usado para a formação de “híbridos de cruzamento duplo”. (Adaptado de GRIFFITHS, 2002. p. 596).

Destrógiro

Tem o movimento para a direita.

Levógiro

Tem o movimento para a esquerda.

minância completa. Na Figura 3.4, é mostrado o cruzamento recíproco desse caramujo. Na metade esquerda da figura, o caramujo **destrógiro** é o fornecedor do óvulo, e o fornecedor do esperma é o caramujo **levógiro**. Toda a progênie gerada é destrógira, o que a primeira vista induz-nos a pensar que se trata de um gene de dominância completa para este caráter. Quando a F1 é autofecundada (isso é possível porque este caramujo é hermafrodita), todos os filhos gerados são destrógiros, o que já não seria o esperado se o gene fosse realmente de dominância completa. No entanto, se novas gerações de autofecundações são formadas, a proporção de 3:1 é então revelada, reafirmando a hipótese de que o caráter destrógiro é realmente um gene de dominância completa. Mas alguma coisa inusitada ocorreu na geração F1.

Para entender o que aconteceu, vamos analisar a descendência do cruzamento recíproco, mostrada na metade direita da Figura 3.4. Nesse caso, tem-se o mesmo genótipo como o descrito anteriormente, mas o parental levógiro é a fêmea, e a F1 segue o mesmo padrão do caso anterior, ou seja, repete o mesmo fenótipo do progenitor feminino, embora ambos tenham o genótipo (Dd). A resposta é que o fenótipo do parental feminino é o que determina o sentido da rotação do caracol, mesmo que o destrógiro seja o dominante, isto é, o progenitor feminino DD , mostrado na figura, produz uma F1 Dd , que é destrógira, e a mãe dd produz uma descendência também Dd , mas de sentido levógira porque a mãe é dd . Isso ocorre porque o sentido da espiralização é definido no início do desenvolvimento embrionário deste caracol e é determinado por elementos existentes no citoplasma das células maternas. Ou seja, se a mãe for destrógira, os filhos serão destrógiros, se for levógira, os filhos serão levógiros, mas nas gerações de autofecundação subsequentes, acabará prevalecendo o fenótipo determinado pelo genótipo.

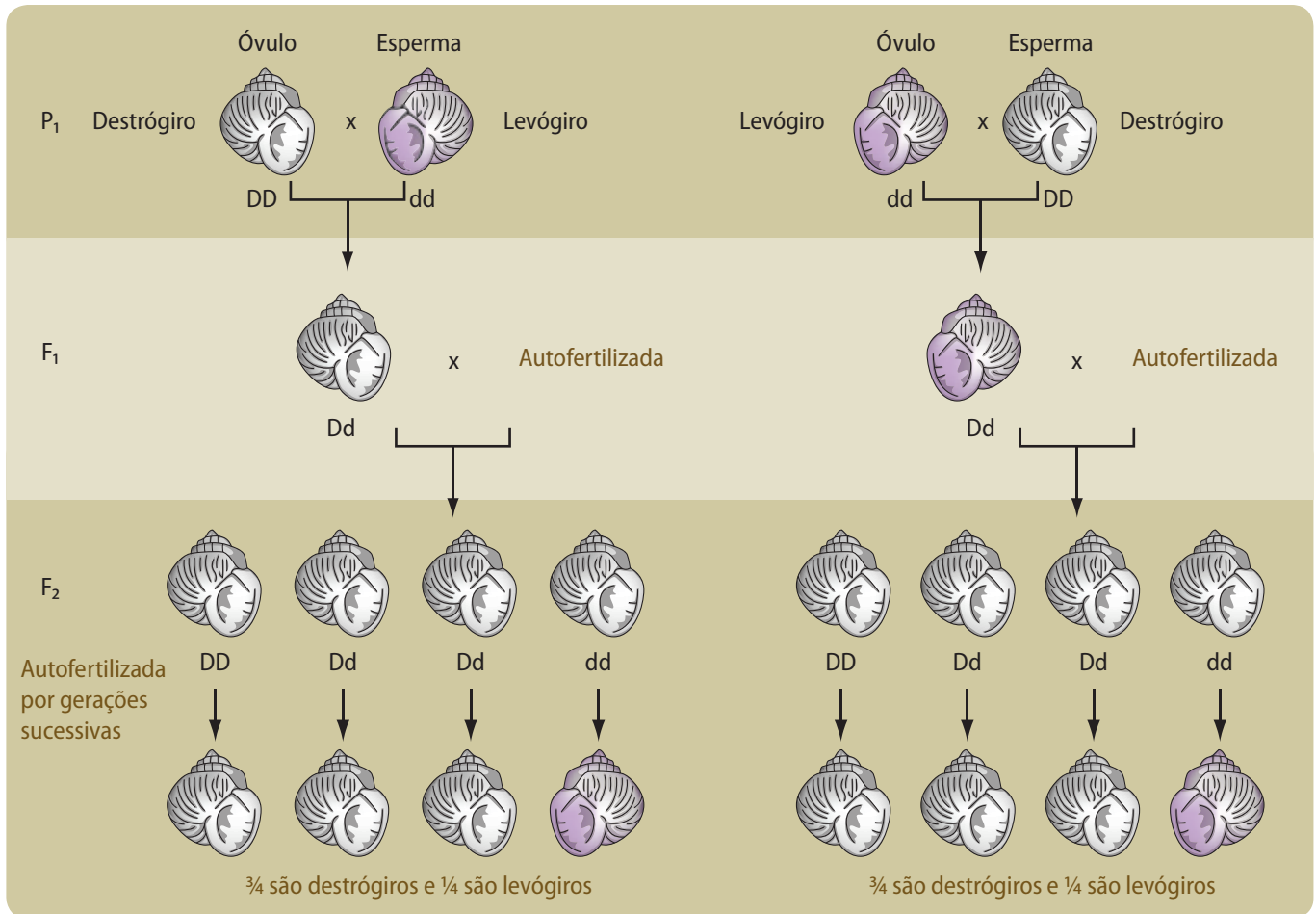


Figura 3.4 – Efeito materno em *Limnaea peregra*. Os cruzamentos recíprocos entre caramujos destrógiros e levógiros ($DD \times dd$ tendo D como alelo dominante e d como recessivo); embora os descendentes da F₁ sejam todos Dd , o sentido do giro obtido na F₁ é determinado pelo citoplasma do parental feminino. Nas gerações sucessivas de autofecundação, prevalecerá o sentido determinado pelo genótipo. (Adaptado de: TAMARIN, 1999, p. 507).

Resumo

A herança extracromossômica pode ser identificada quando resultados inesperados são obtidos em cruzamentos recíprocos, em que a característica materna é mantida, por algumas gerações, nos seus descendentes. Essa característica é controlada por genes citoplasmáticos e, por isso, herdada materno. Os genes de macho-esterilidade são muito úteis no melhoramento genético de plantas porque com eles pode-se direcionar um cruzamento e formar sementes híbridas, que são preferidas, pois possuem produtividade superior a média dos parentais (efeito de heterose). A

transferência de genes de macho-esterilidade para uma variedade que não possui tal gene pode ser conseguida através de cruzamento com uma variedade que o possui, seguido de sucessivas gerações de retrocruzamentos com o parental da variedade que se deseja que venha a ter o gene de macho-esterilidade. A herança materna pode ser confundida com o efeito materno. Este último não é controlado por nenhum gene e é decorrente da condição ambiental e do fenótipo da mãe, geralmente conseguido pela suplementação da mãe para os óvulos de RNAs mensageiros e/ou proteínas.

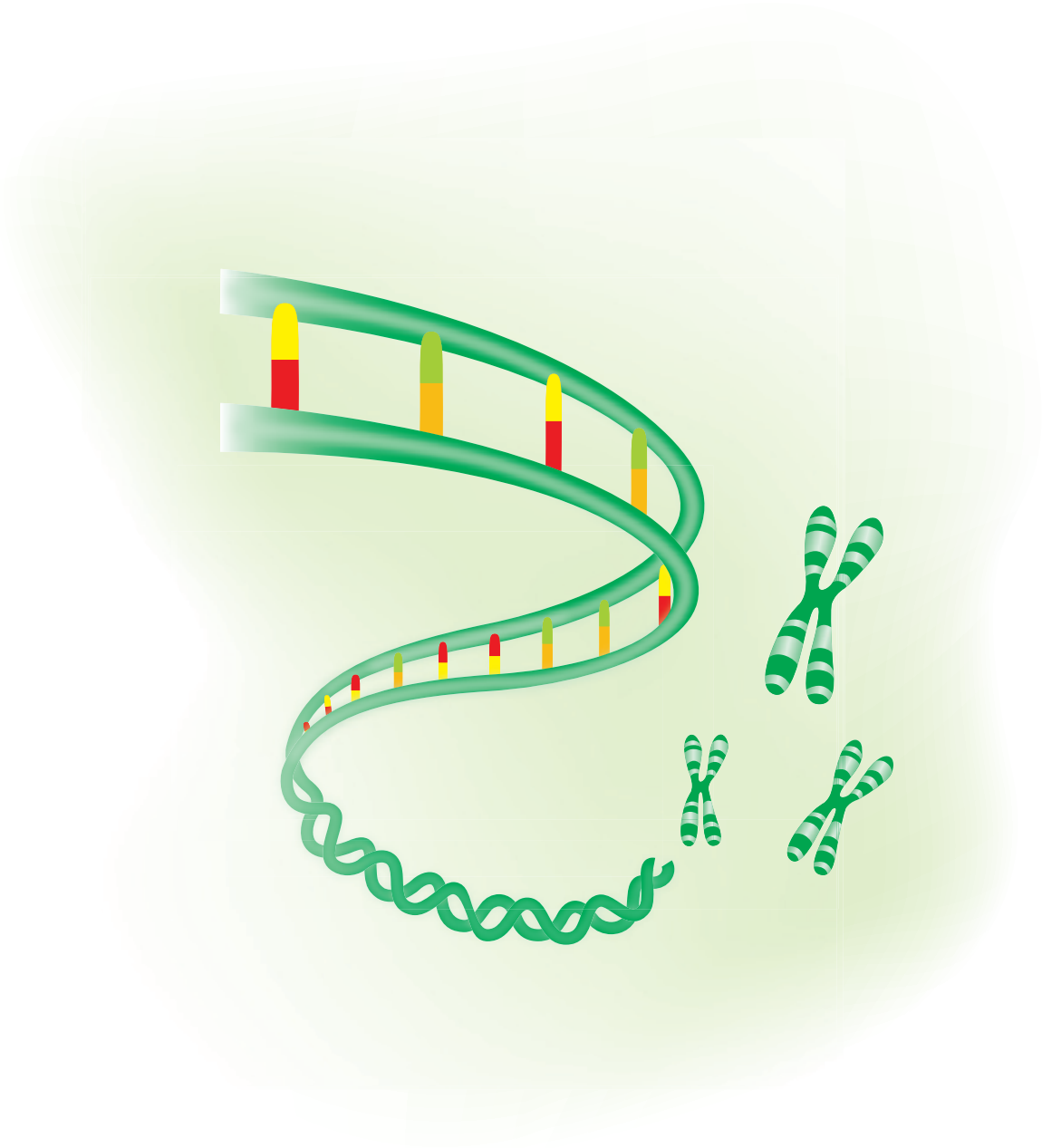
Referências

GRIFFITHS, A. J. et al. **Introdução à genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

RAMALHO, M.; SANTOS, J. B.; PINTO, C. B. **Genética na agropecuária**. 3. ed. São Paulo: Globo/FAEPE, 2001.

TAMARIN, R. H. **Principles of genetics**. 6. ed. New York: WCB/McGraw-Hill, 1999.

CAPÍTULO 4



Ligação, recombinação e mapeamento genético

Neste capítulo iremos mostrar como foi a primeira abordagem feita para se determinar a localização de genes ao longo dos cromossomos, os ditos “mapas cromossômicos”, e também que a Segunda Lei de Mendel, a da independência dos caracteres, não é obedecida quando os genes estão em um mesmo cromossomo e muito próximos fisicamente.

Crossing-over

Fenômeno que ocorre na meiose I, mais precisamente no paquíteno, onde os cromossomos homólogos (os que apresentam a mesma forma, tamanho e sequência genética) se pareiam e as cromátides homólogas, mas não irmãs, se entrelaçam, sofrem quebras e fazem permuta de segmentos cromossômicos (trocam fragmentos) que carregam os genes.

Introdução

Depois que Sutton sugeriu a teoria cromossômica da hereditariedade, em 1903, foram constatadas várias evidências de que os genes estavam nos cromossomos. Como existem muito mais genes do que cromossomos, seria lógico, então, esperar-se que vários genes estivessem no mesmo cromossomo, alinhados como se fossem “contas de um colar”, como demonstrado por Sturtevant em 1913. Mas se genes estivessem sendo carregados em um mesmo cromossomo não seria esperado que eles fossem herdados de forma “ligada”? Isso não acontece porque existe o fenômeno do **crossing-over**, fenômeno que ocorre na meiose, para haver a formação dos gametas (Figura 4.1).

O primeiro mapa cromossômico

Mapa genético, mapa cromossômico ou mapa de ligação é uma representação gráfica das distâncias entre genes e de suas posições relativas em um cromossomo. O primeiro mapa foi elaborado por Alfred H. Sturtevant, que iniciou tal trabalho enquanto era estudante na Universidade de Columbia (EUA) e estagiário de Thomas Hunt Morgan, o introdutor da drosófila como organismo modelo nos estudos de genética e também o primeiro geneticista a ser laureado com o prêmio Nobel. Sturtevant trabalhou com seis lóculos: corpo amarelo (y); **olhos brancos** (w) e **eosino** (w^e); vermelhos (v); asas em miniatura (m); rudimentares (r) e construiu o seu mapa com base nas taxas de recombinantes (decorrentes do fenômeno

Branco e eosino são na verdade alelos de um mesmo gene porque não foram conseguidos recombinantes entre estes dois “lóculos”.

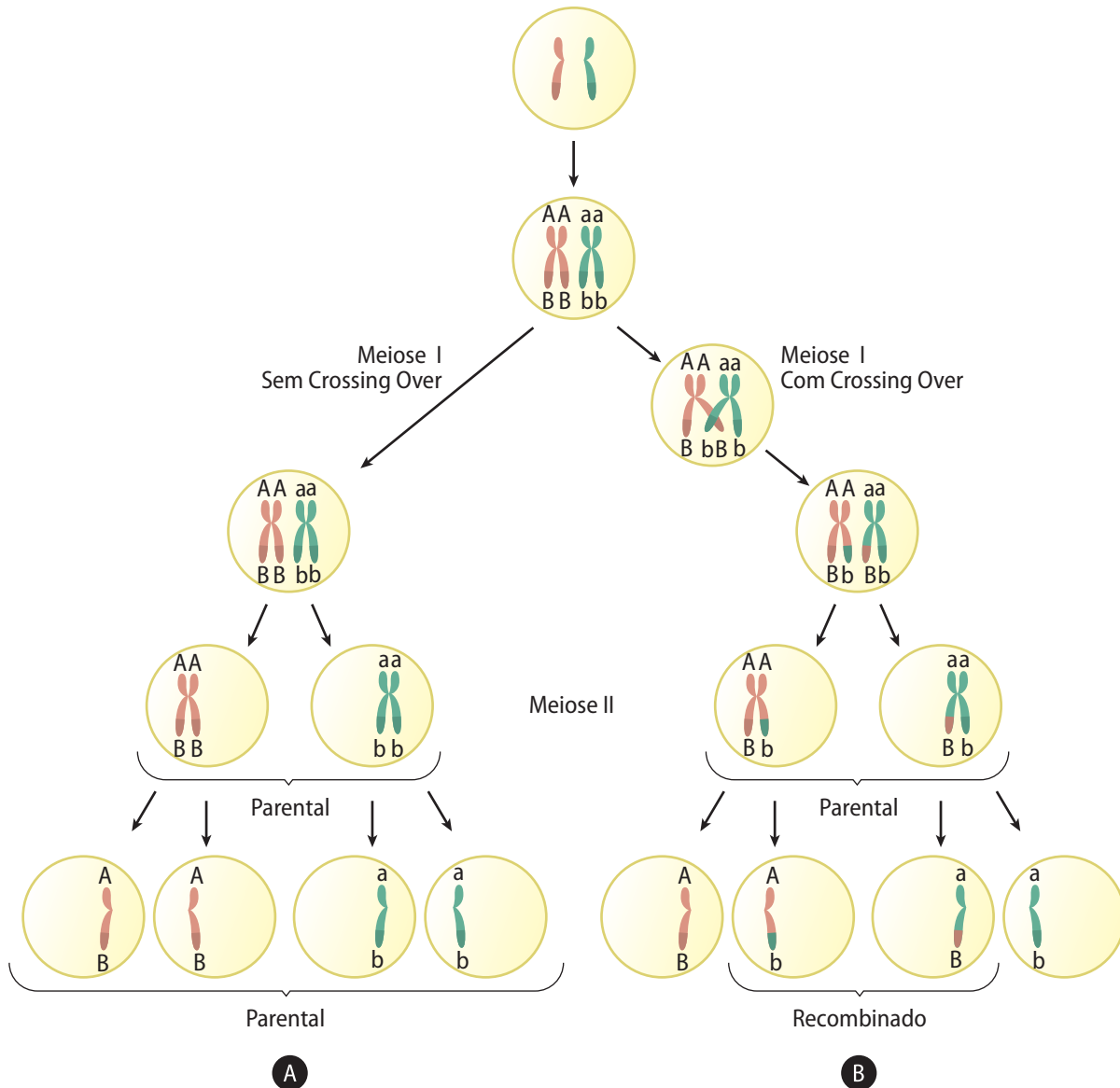


Figura 4.1 – Segregação de dois genes localizados no mesmo cromossomo e a formação dos gametas em duas situações: (A) sem a ocorrência de *crossing-over*, (B) com a ocorrência de *crossing-over*.

de *crossing-over*) destes genes. Sturtevant teve a ideia de tal proeza a partir de uma conversa com o seu orientador. Sobre isso escreveu em seu trabalho:

[...] na segunda parte do ano de 1911, em conversa como Morgan [...] eu subitamente percebi que variações na força de ligação, já atribuídas por Morgan a diferenças espaciais entre os genes, ofereciam a possibilidade de determinação da sua sequência, na dimensão linear, de um cromossomo [...] (STURTEVANT, 1913).

Daí foi para sua residência e “[...] *negligenciando os trabalhos de casa do curso de graduação* [...]” não conseguiu dormir até que fez o primeiro mapa cromossômico.

O trabalho de Sturtevant foi importante para o desenvolvimento da genética porque deu suporte para vários outros conceitos básicos, como o arranjo linear dos genes e, por conseguinte, a sua localização nos cromossomos, a única estrutura linear existente no núcleo (Figura 4.2).

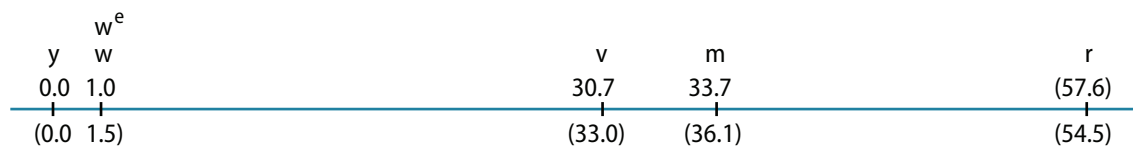


Figura 4.2 – O primeiro mapa cromossômico elaborado por Sturtevant em 1913. Foram usados cinco *loci*, localizados no cromossomo X de *Drosophila melanogaster*. Os números em parênteses são medidas atuais baseadas em estudos posteriores e de maior confiabilidade. A relação entre as unidades de mapa ou CentiMorgan/pares de base é variável entre espécies, sexo, regiões do cromossomo, mas como se pode notar, guardam entre si grande aproximação. (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 123).

No entanto, quando os genes estão muito próximos uns dos outros, há pouco espaço físico para que ocorra o *crossing-over*, o que acaba diminuindo a formação de gametas recombinantes. Mas como se poderia avaliar isso? É simples, partindo-se do pressuposto que a Segunda Lei de Mendel só é possível ser aplicada a genes existentes no mesmo cromossomo quando houver espaço suficiente para que se tenha a ocorrência plena do *crossing-over*. A quebra desta lei indicaria que os genes estariam, de certa forma, “ligados”. Veja o exemplo a seguir, o chamado “cruzamento de dois pontos”.



Figura 4.3 – Foto do Alfred H. Sturtevant (1891-1970).

4.1 “Cruzamento de dois pontos”

É a análise de 2 *loci*, cada um deles segregando 2 alelos, por exemplo, em drosófila, o gene recessivo *band* (*bn*) causa uma barra transversa no tórax, e o *detached* (*det*) controla a existência de uma ligação entre duas nervuras longitudinais da asa (Figura 4.4).

Uma mosca com o corpo bandeado e com asas com nervuras desconectadas é cruzada com uma mosca com o fenótipo selva-

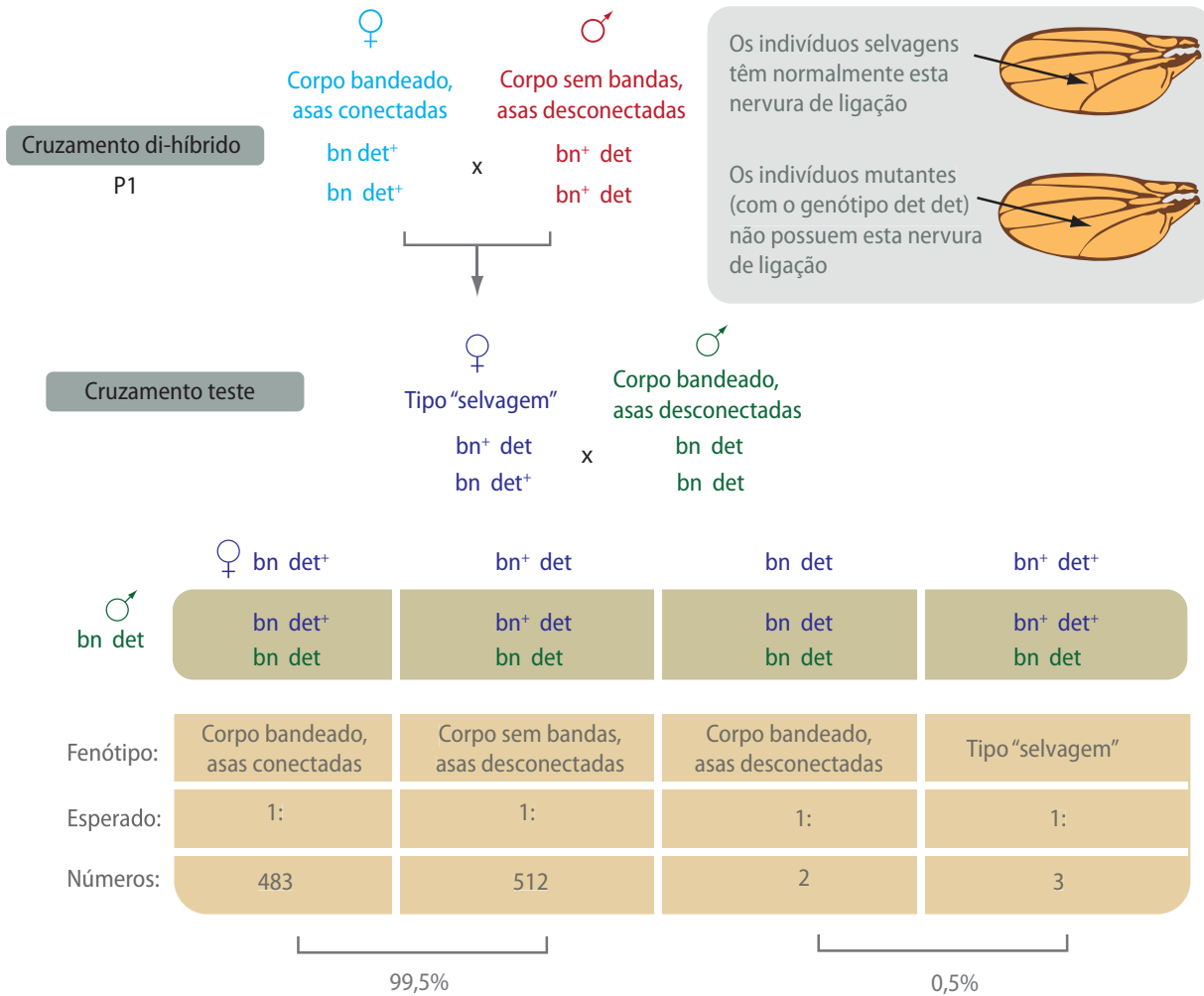


Figura 4.4 – “Cruzamento de dois pontos”. É útil para evidenciar associação ou não de *locus* de um mesmo cromossomo. (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 112).

gem, ou seja, o normal para essas duas características. O resultado é uma F1 di-híbrida, em que as fêmeas desta F1 são então cruzadas com machos duplos homocigotos recessivos para esses dois genes, ou seja, o conhecido “cruzamento teste” feito por Mendel (ver capítulo 1). Se a segregação dos genes fosse independente, quatro tipos fenotípicos seriam esperados nas proporções de 1:1:1:1. Entretanto, em 1.000 moscas avaliadas, foram observadas 483:512:2:3 (Figura 4.4), isto é, longe do esperado de 250:250:250:250. O que chama a atenção é que nas moscas avaliadas, a primeira e a segunda categoria parecem equivalentes, como também são a terceira e a quarta. As categorias mais numerosas, ou seja, primeira e se-

Loci

Plural de *locus*, que significa “lugar”. É uma palavra do latim usada em textos de genética para o local do cromossomo que contém um gene.

gunda, possuem o mesmo fenótipo dos parentais (P_1) usados no início dos cruzamentos e, por isso, chamados de “parentais” ou “não recombinantes”. As progênes obtidas em menor proporção são diferentes porque exibem as características de ambos os parentais envolvidos e, por isso, são chamadas de “não parentais” ou “recombinantes”. A explicação seria que os **loci** *bn* e *det* estão muito próximos uns dos outros e no mesmo cromossomo. Como consequência, muitos deles acabam se comportando como “ligados” e movem-se juntos durante a meiose, diminuindo então a frequência de recombinantes. Sturtevant sugeriu, então, que a frequência de recombinantes (expressa em porcentagem) seria proporcional à distância física entre os genes, e a chamou de CentiMorgan (abreviado como cM em homenagem ao seu orientador Thomas Hunt Morgan). Como sinônimo a CentiMorgan tem-se usado “unidade de mapa” (abreviação u.m.). No caso ilustrado, 99,5% dos indivíduos obtidos eram de fenótipos parentais e 5% de recombinantes, ou seja, *bn* e *det*, teriam uma distância entre si de 5 cM ou 5 u.m., que devem ter sido decorrentes de um *crossing-over* de cromossomos homólogos durante a meiose (Figura 4.1).

O arranjo dos alelos *bn* e *det* no di-híbrido mostrado na Figura 4.4 é chamado de “configuração trans” (**trans** significa “cruzado”), ou seja, em cada cromossomo o alelo mutante está ligado a um selvagem. Alternativamente tem-se a “configuração cis” isto é, cada cromossomo carrega dois alelos mutantes ou dois alelos selvagens. A configuração **trans** também é referida como “repulsão” e a **cis** como “pareada” (Figura 4.5).

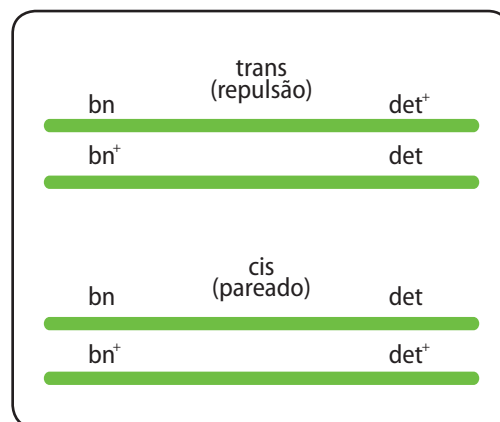


Figura 4.5 – Quanto à configuração ou ao arranjo dos alelos nos cromossomos, eles podem ser: **cis** (ou pareados), quando ambos os selvagens ou ambos os recessivos se encontram em um mesmo cromossomo; **trans** (ou em repulsão), quando se tem um selvagem e um recessivo no mesmo cromossomo. (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 113).

Esta primeira explicação serve para determinar a distância relativa entre dois *loci*, mas para a construção de um mapa, é necessário definir a relação de cada um dos *loci* em relação a outros *loci*. É como se você dissesse para um amigo: “O meu trabalho fica na mesma rua que as nossas casas, a aproximadamente 200 m da minha casa e a cerca de 200 m da sua casa”. Você poderia visualizar a posição das casas de duas maneiras: a) em sequência, o trabalho, a minha casa e a sua casa coladas uma a outra; b) a sua casa, o meu trabalho e a minha casa. A posição correta poderia ser dada se soubéssemos qual a distância que cada casa está uma da outra. Para resolver isso, foi idealizado o “cruzamento de três pontos”, relatado a seguir.

4.2 “Cruzamento de três pontos”

É a análise simultânea de 3 *loci*, cada um deles segregando 2 alelos. Com essa análise, pode-se verificar a posição relativa de cada um dos *loci*. Veja como ele é feito no exemplo a seguir.

São examinados: morfologia da asa, cor do corpo e cor do olho em *Drosophila*, sendo os alelos recessivos representados como: corpo escuro (*b*), olhos púrpuros (*pr*) e asas curvas (*c*) e os selvagens respectivamente por $b^+ pr^+ c^+$. Os cruzamentos são feitos do mesmo modo que foram feitos os cruzamentos para o teste de 2 pontos, ou seja: a) primeiro são cruzadas duas linhagens puras, uma homocigota dominante e a outra homocigota recessiva; b) depois é feito o cruzamento teste, isto é, do produto obtido (o heterocigoto) com o parental homocigoto recessivo. Os genótipos dos resultados do cruzamento das linhagens puras e do cruzamento teste estão na Figura 4.6A. Na Figura 4.6B estão as frequências obtidas por genótipo. Para facilitar a análise, os dados foram posicionados em “classes recíprocas” colocando-se as parentais como primeiras e as duplos recombinantes como as últimas (Figura 4.6B).

Na figura 4.6B, se houvesse segregação independente, ou seja, se os genes estivessem sem ligação, da fêmea tri-híbrida seriam gerados oito tipos de gametas diferentes. Mas se fosse o caso de que os *loci* estivessem tão próximos um do outro que não desse

A	P1	♀ Preto, Púrpura, Curvada <i>bb prpr cc</i>	X	♂ Selvagem <i>b⁺b⁺ pr⁺pr⁺ c⁺c⁺</i>			
	Cruzamento teste do tri-híbrido	Selvagem <i>b⁺b pr⁺pr c⁺c</i>	X	Preto, Púrpura, Curvada <i>bb prpr cc</i>			
Possibilidades							
Sem ligação			Com ligação completa				
$1/8$ <i>b/b pr/pr c/c</i>	Parental		$1/2$ <i>b pr c/b pr c</i> $1/2$ <i>b⁺pr⁺c⁺/b pr c</i>				
$1/8$ <i>b/b pr/pr c⁺/c</i> $1/8$ <i>b/b pr⁺/pr c/c</i> $1/8$ <i>b/b pr⁺/pr c⁺/c</i> $1/8$ <i>b⁺/b pr/pr c/c</i> $1/8$ <i>b⁺/b pr/pr c⁺/c</i> $1/8$ <i>b⁺/b pr⁺/pr c/c</i>	Recombinantes						
$1/8$ <i>b⁺/b pr⁺/pr c⁺/c</i>	Parental						
B	Fenótipo	Genótipo	Número	Alelos da fêmea trihíbrida	Número de recombinantes entre:		
					<i>b e pr</i>	<i>pr e c</i>	<i>b e c</i>
	Selvagem	<i>b⁺b pr⁺pr c⁺c</i>	5.701	<i>b⁺pr⁺c⁺</i>			
	Preto, púrpuro, curvada	<i>b b pr pr c c</i>	5.617	<i>b pr c</i>			
	Púrpuro, curvada	<i>b⁺b pr pr c c</i>	388	<i>b⁺pr c</i>	388		388
	Preto	<i>b b pr⁺pr c⁺c</i>	367	<i>b pr⁺c⁺</i>	367		367
	Curvada	<i>b⁺b pr⁺pr c c</i>	1.412	<i>b⁺pr⁺c</i>		1.412	1.412
	Preto, púrpuro	<i>b b pr pr c⁺c</i>	1.383	<i>b pr c⁺</i>		1.383	1.383
	Purpura	<i>b⁺b pr pr c⁺c</i>	60	<i>b⁺pr c⁺</i>	60	60	
	Preto curvada	<i>b b pr⁺pr c c</i>	72	<i>b pr⁺c</i>	72	72	
	Total		15.000		887	2.927	3.550
	Porcentagem				5,9	19,5	23,7

Figura 4.6 – (A) Resultado de um cruzamento entre uma fêmea homocigota preta, púrpura e curvada e um macho selvagem, também homocigoto (*bb prpr cc x b⁺b⁺ pr⁺pr⁺ c⁺c⁺*). (B) Resultado do cruzamento teste entre uma fêmea de drosófila tri-híbrida, mas de fenótipo selvagem, e um macho homocigoto para corpo preto, olhos púrpuros e asas curvadas (*b⁺b pr⁺pr c⁺c x bb prpr cc*).

Notação dos alelos

Uma vez que os organismos são diploides e, por isso, têm dois alelos em cada locus, existem vários modos para a representação (notação) dos seus alelos:

- Usado quando não é sabido o sistema de ligação: $bb\ pr\ cc$

- Quando os 3 *loci* estão em cromossomos diferentes: $b/b\ pr/pr\ c/c$ ou $\underline{b\ pr\ c}/\underline{b\ pr\ c}$
- Quando estão no mesmo cromossomo: $b\ pr\ c/b\ pr\ c$ ou $\underline{b\ pr\ c}/\underline{b\ pr\ c}$ ou $(b\ pr\ c)/(b\ pr\ c)$

espaço para a ocorrência de *crossing-over*, portanto com ligação completa, seria esperado que a fêmea tri-híbrida produzisse somente dois tipos de gametas, em frequências iguais, e que dariam **fenótipos idênticos ao dos parentais originais**. Quando o fenótipo da progênie é igual ao dos parentais, é chamado de “parental” ou “não recombinante” o $b\ pr\ c$ proveniente de um parental e o $b^+ pr^+ c^+$ proveniente do outro parental. Quando isso ocorre, diz-se que os genes estão “ligados”. O *crossing-over* entre *loci* de um mesmo **grupo de ligação** proporcionaria então a formação de oito gametas diferentes e, dependendo da distância entre os *loci*, várias proporções fenotípicas na F2. Os dados obtidos na F2, analisada no presente exemplo, estão arrumados por **classes recíprocas**.

Na coluna de recombinantes ocorridos entre os *loci* b e pr figuram o número de recombinantes entre b e pr e também as dos duplos recombinantes $b\ pr\ c$ (Figura 4.6B). Isso é feito porque para cada duplo recombinante observado ocorreu também um *crossing-over* entre b e pr . O mesmo raciocínio deve ser aplicado quando se avalia o número de recombinantes entre pr e c , ou seja, para cada duplo recombinante observado também ocorreu um *crossing-over* entre pr e c . Na última linha dessa figura, estão as porcentagens de recombinantes. Em outras palavras, a distância em cM ou u.m. entre cada *loci*: 5,9% (887/15.000) da progênie que resultou da recombinação de b e pr ; 19,5% da recombinação entre pr e c ; 23% da recombinação entre b e c .

Quando o fenótipo da progênie é igual ao dos parentais.

Classes recíprocas são aquelas que, entre elas, contêm apenas um alelo mutante e somente uma vez. Elas geralmente têm a mesma frequência porque são derivadas: ou dos cromossomos dos parentais que não sofreram *crossing-over*; ou daqueles que doaram e receberam em troca um mesmo trecho de DNA.

Grupo de ligação

Grupos de ligação = N; sendo N = nº haploide de autossomos + nº total de cromossomos sexuais.

Exemplo 1: Drosófila tem 5 grupos de ligação (2N = 6; 3 autossomos + X + Y)

Exemplo 2: Humano tem 24 grupos de ligação (2N = 46; 22 autossomos + X + Y)

Observação: Quando não há cromossomos sexuais, considera-se “grupo de ligação” o número haploide. Exemplo: tomateiro (2N = 24, ou seja, possui 12 grupos de ligação).

4.2.1 As distâncias de mapa

A linha de porcentagem de recombinantes mostrada na Figura 4.6B nos leva a tentativa de desenhar um mapa (Figura 4.8). Mas existe uma discrepância. A distância entre *b* e *c* pode ser calculada de duas maneiras: pela adição de duas distâncias, *b-pr* e *pr-c*, tem-se $5,9 + 19,5 = 25,4$ cM; ou ainda pela contagem direta dos recombinantes (a última coluna da Figura 4.6B), tem-se a distância de 23,7 cM. Mas comparando os valores obtidos, há uma diferença de 1,7cM. O que estaria causando tal discrepância?

Voltando à última coluna da Figura 4.6B, os *crossing-overs* duplos (60 e 72) não foram contados, ainda que eles representem dois *crossing-overs* naquela região. A razão de eles não terem sido contados é que, se somente forem consideradas as regiões das pontas, os *crossing-overs* duplos internos a elas não serão detectados; o primeiro dos dois *crossing-overs* causa a recombinação dos dois *loci* finais, enquanto o segundo desfaz tal recombinação voltando à configuração original (Figura 4.7A; Figura 4.7B).

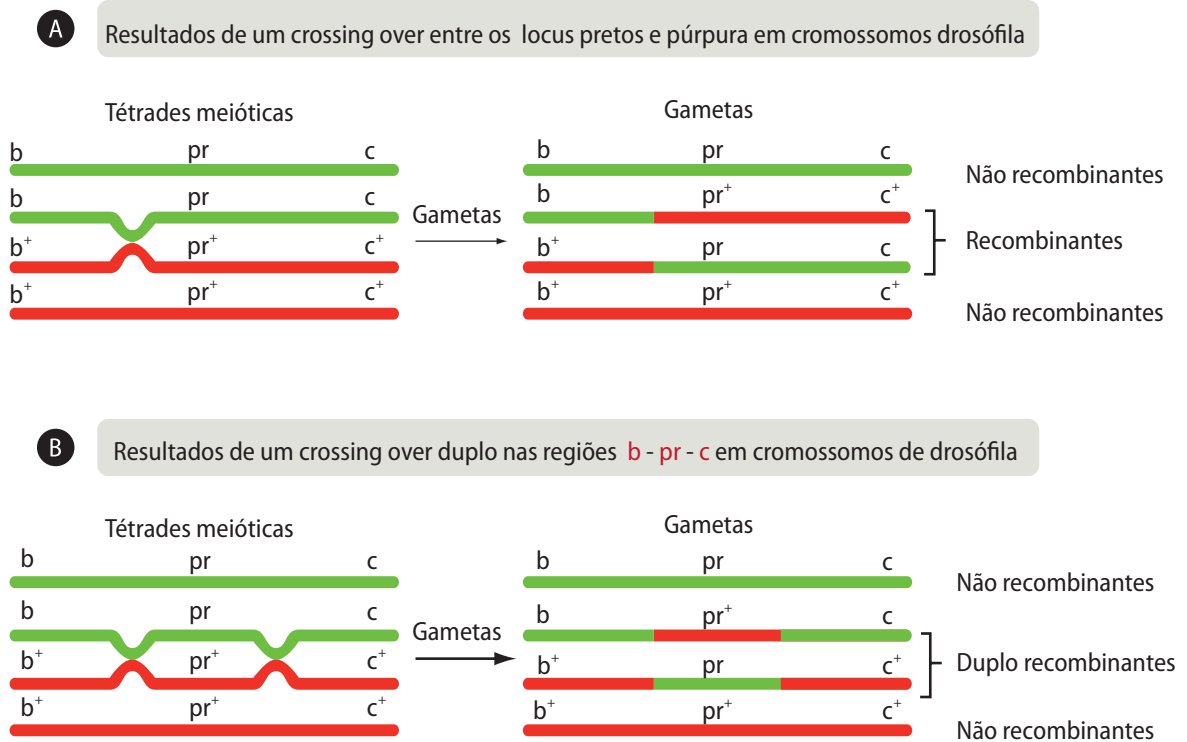


Figura 4.7 – (A) Resultados de um *crossing-over* entre os *loci* *b* e *pr* em cromossomos drosófila. (B) Resultados de um *crossing-over* duplo nas regiões *b pr c* em cromossomos de drosófila. (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 116-117).

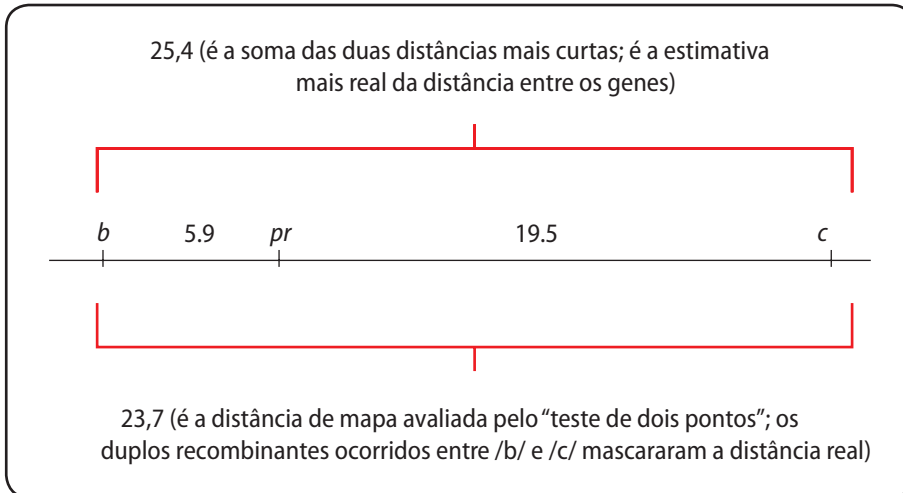


Figura 4.8 – Tentativa de mapeamento para os *loci* *b pr c* em drosófila. Os números são unidades de mapa (CentiMorgans). (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 117).

Se olharmos os 3.550 recombinantes entre *b* e *c* e adicioná-los em dobro ao total de duplos recombinantes, 264 $((60 + 72) \times 2)$, teríamos um total de 3.814. Isso é 25,4 cM, que é um valor mais preciso que o calculado anteriormente. Se os *loci* estiverem muito distantes, mais duplos *crossing-overs* estarão ocorrendo entre eles. Assim como no presente exemplo, duplos *crossing-overs* tendem a mascarar os recombinantes, então os *loci* ligados, quando distantes, usualmente aparecem como sendo mais próximos do que realmente são. Logo, os mapas cromossômicos mais acurados são aqueles estabelecidos entre os *loci* mais próximos. Em outras palavras, as somas de distâncias curtas são mais acuradas que a medida direta de distâncias maiores. O resultado é que se podem obter pelo menos duas distâncias de mapa entre dois *loci*: a que foi “medida”; e a “real”. Distâncias medidas entre dois *loci* são obtidas pelo “teste de dois pontos”. A distância real é um valor obtido da soma de várias distâncias menores de *loci* existentes entre os “dois pontos” avaliados.

Quando as distâncias em unidades de mapa “medidas” x “reais” são colocadas em um gráfico do tipo XY, obtém-se a chamada “curva de função do mapeamento” (Figura 4.9), que tem valor prático e teórico. Prático porque com ela é possível ajustar as distâncias de unidades de mapa “medidas” para valores mais próximos do real. Teórico porque mostra que as distâncias medidas, em qualquer cruzamento, nunca excedem 50% u.m.; cruzamentos múltiplos

reduzem a distância aparente entre dois *loci* para no máximo 50 u.m., ou seja, o valor que a segregação independente produz (50% parentais e 50% recombinantes).

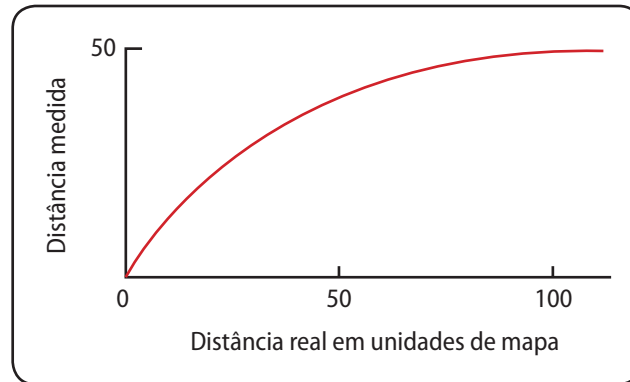


Figura 4.9 – Curva de função do mapeamento. Indica a relação entre a distância “medida” e a distância “real” de um mapa cromossômico. (Adaptado de: TAMARIN, 1999. p. 118).

4.2.2 A ordem dos *loci*

Embora a análise prévia tenha sido feita assumindo-se que *pr* estivesse no meio, os dados na Figura 4.6 confirmam a suposição original de que a ordem dos genes é realmente *b pr c*. Dos quatro pares de fenótipos recíprocos na Figura 4.6B, um tem a maior frequência (5.701 e 5.617) e outro a mais baixa (60 e 72). O par de fenótipos com a maior frequência é o de não recombinante. O de menor frequência é o duplo recombinante, ou seja, aquele que, comparado ao parental, teve trocado somente o *locus* do meio. A comparação entre as classes de duplos recombinantes com a de não recombinantes mostra quais os genes que estão no meio, isto é, a ordem dos genes. Veja, $b^+ pr^+ c^+$ é um dos gametas não recombinantes e $b^+ pr c^+$ é um gameta duplo recombinante com o *locus pr* aparecendo como *locus* desviante do gameta parental, ou seja, o do meio. De outra forma, a comparação entre $b pr^+ c$ com $b pr c$ coloca também *pr* como o *locus* do meio (ou marcador interno) assim como a comparação entre $b^+ pr c^+$ com $b pr c$ ou $b pr^+ c$ com $b^+ pr c^+$. Em cada caso, o *locus* do meio, *pr*, mostra padrões diferentes, enquanto o arranjo alélico dos *loci* externos, *b* e *c*, se comportam em paralelo.

Se parece difícil, simplesmente veja qual o único alelo presente no *crossing-over* duplo que difere do não recombinante. Por exemplo, o duplo recombinante $b^+ pr c^+$ e o não recombinante $b^+ pr^+ c^+$ tem como única diferença o alelo pr , que é mutante em um caso e selvagem no outro, então, pr é o *locus* do meio.

Uma vez que os dados vêm de um cruzamento teste de um tri-híbrido e as duas classes fenotípicas de maior frequência são as que levam os gametas parentais sem o *crossing-over*, a partir dos dados da Figura 4.6B podemos confirmar o tipo de associação entre os alelos no parental tri-híbrido. Ou seja, neste caso uma das classes é o resultado do gameta $b^+ pr^+ c^+$ e a outra a do gameta $b pr c$, então o tri-híbrido teria o genótipo $b pr c / b^+ pr^+ c^+$, com todos os alelos na configuração **cis**.

4.2.3 Coeficiente de coincidência

A próxima questão na nossa análise do teste de três pontos é: os *crossing-overs* estão ocorrendo independentemente? Em outras palavras, o número de duplos recombinantes é igual ao esperado? No nosso exemplo, ocorreram 132/15.000 *crossing-overs* duplos, ou 0,88%. O número esperado é baseado na ocorrência independente de *crossing-overs* nas duas regiões avaliadas, ou seja, 5,9% de *crossing-overs* na região entre $b-pr$, que pode ser expressa em probabilidade como 0,059, e 19,5% das vezes que ocorreram *crossing-overs* na região $pr-c$, ou seja, a uma probabilidade de ocorrência de 0,195. Então, a probabilidade da ocorrência combinada destes *crossing-overs* seria o produto de $0,059 \times 0,195 = 0,0115$, ou 1,15% dos gametas (1,15% de 15.000 = 172,5) deveriam ser duplos recombinantes. Nesse caso, o número observado de duplos recombinantes é menor do que o esperado (132 observados, 172,5 esperados) implicando uma **interferência positiva**, em que a ocorrência do primeiro *crossing-over* reduz a chance de ocorrência de um segundo. É possível expressar essa interferência através do coeficiente de coincidência (CC), definido como:

CC = número observado de duplos recombinantes/
número esperado de duplos recombinantes.

No nosso caso, $CC = 132/172,5 = 0,77$. Em outras palavras, ocorreram somente 77% dos *crossing-overs* duplos esperados. Pode-se ainda medir essa redução pelo grau de interferência (GI), definido como:

$$GI = 1 - CC$$

No nosso caso, $GI = 1 - 0,77 = 0,23$, ou seja, 23%.

Pode ocorrer interferência negativa, em situações nas quais existam mais duplos *crossing-overs* do que o esperado. Nesse caso, aparentemente, a ocorrência de um *crossing-over* aumenta a probabilidade de ocorrência de outros *crossing-overs* adjacentes.

Resumo

Depois que Sutton sugeriu a teoria cromossômica da hereditariedade, em 1903, foram obtidas várias evidências de que os genes estavam alinhados nos cromossomos como “contas de um colar”, como demonstrado por Sturtevant, ao construir o primeiro mapa cromossômico, em 1913. Quando os genes estão muito próximos uns dos outros, há pouco espaço físico para que ocorra o *crossing-over*, o que acaba diminuindo a formação de gametas recombinantes, causando desvios na Segunda Lei de Mendel. As distâncias entre genes podem ser estimadas pela porcentagem de recombinantes de um cruzamento teste. Quando o cruzamento envolve dois genes, cada um segregando 2 alelos (“teste de dois pontos”), é possível estimar a distância relativa entre eles. Para a construção de um “mapa gênico”, são feitos cruzamentos envolvendo três genes. Das distâncias em unidades de mapa “medidas” x “reais”, quando colocadas em um gráfico do tipo XY, obtém-se a “curva de função do mapeamento”. O número de duplos recombinantes quando é menor do que o esperado implica: ocorrência do primeiro *crossing-over* reduz a chance de ocorrência de um segundo (interferência positiva), o que pode ser expresso pelo coeficiente de coincidência, definido como: número observado de duplos recombinantes/número esperado de duplos recombinantes. Pode

ocorrer o inverso, ou seja, a ocorrência de um *crossing-over* aumenta a probabilidade de ocorrência de outros *crossing-overs* adjacentes (interferência negativa).

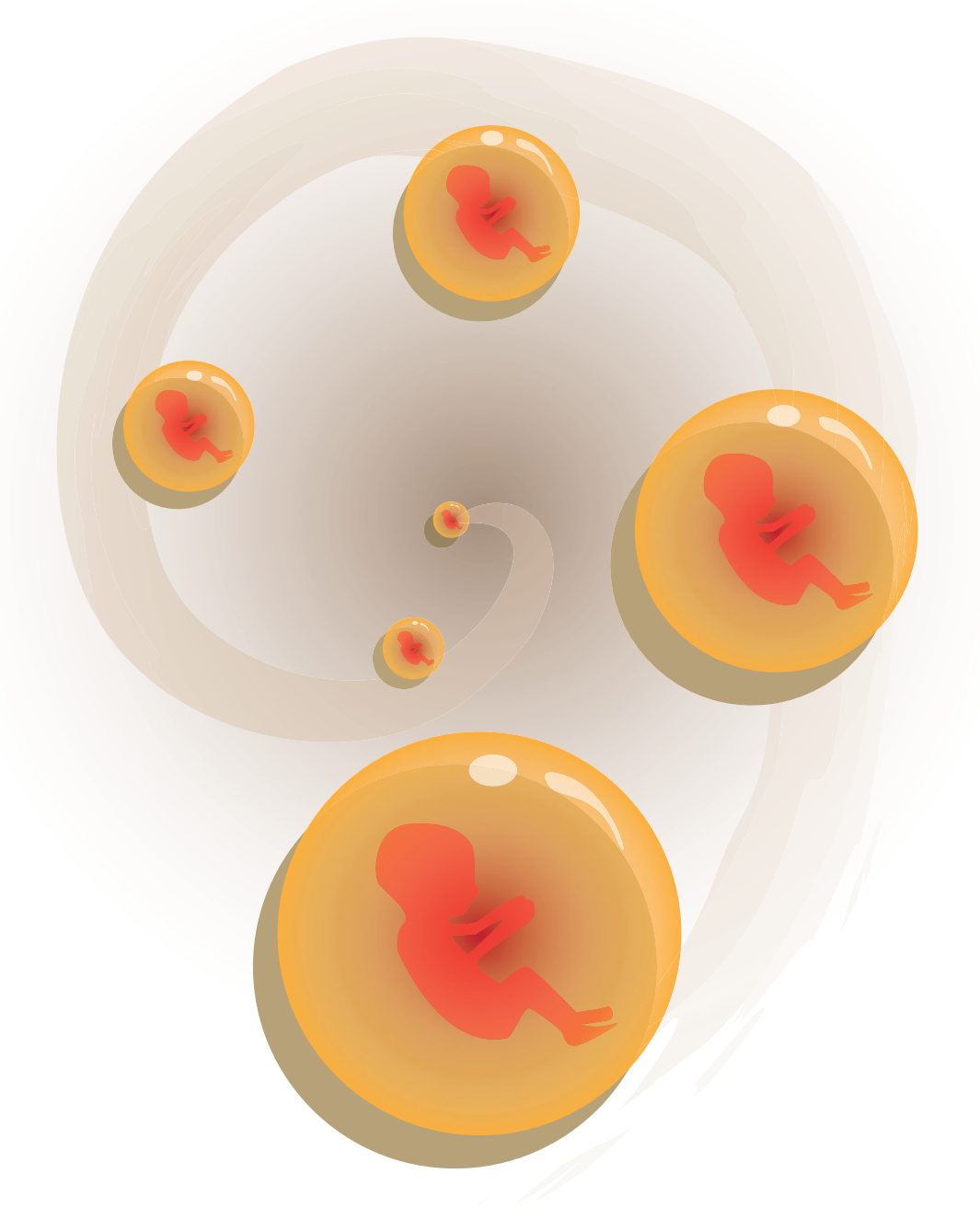
Referências

GRIFFITHS, A. J. et al. **Introdução à genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

STURTEVANT, A. H. The linear arrangement of six sex-linked factors in drosophila, as shown by their mode of association. **Journal of Experimental Zoology**, v. 14, p. 43-590, 1913.

TAMARIN, R. H. **Principles of genetics**. 6. ed. New York: WCB/McGraw-Hill, 1999.

CAPÍTULO 5



Os genes nas populações

Neste capítulo vamos introduzir o estudo de probabilidades e a sua aplicação em análises genéticas. Compreender a relação entre a herança de características discretas, como as estudadas por Mendel nas ervilhas, e as características contínuas, como altura, peso, resistência a doenças e muitas outras.

Introdução

A evolução é um processo que ocorre ao nível de população dos organismos. Para estudar evolução, precisamos antes compreender como se faz algebricamente a descrição de uma população. Neste capítulo e no próximo será estudado como se constrói uma dessas expressões algébricas e, com ela, como se avalia o curso da evolução.

5.1 Distribuição binomial

A distribuição binomial é uma função matemática que define uma curva, muito utilizada em estatística para determinar a probabilidade de ocorrer (em) evento(s) em par(es). Para que você entenda o que é distribuição binomial, começaremos por explorar uma sequência de exemplos e depois passaremos os resultados para uma expressão matemática. Vamos em frente! Acompanhe.

Responda quais seriam os resultados possíveis ao jogarmos uma moeda por duas vezes? (Considere C = cara e K = coroa).

		moeda 1	
		C	K
moeda 2	C	CC	CK
	K	KC	KK

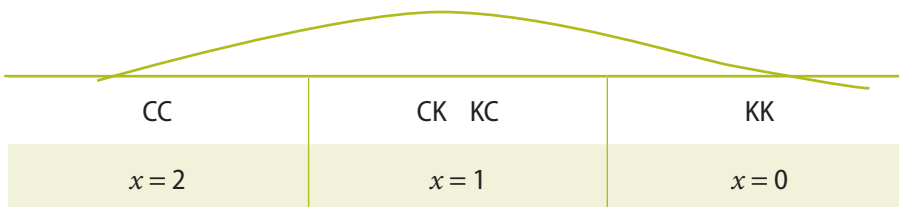
No Capítulo 1, vimos que a probabilidade de dois eventos independentes ocorrerem simultaneamente é igual à multiplicação da probabilidade de ocorrência de cada um dos eventos envolvidos.

Se considerarmos que a probabilidade de ocorrência simultânea de dois eventos independentes é igual à probabilidade de um desses eventos vezes a probabilidade do outro evento, então se a probabilidade de ocorrer uma cara for $\frac{1}{2}$, e a de ocorrer uma coroa for $\frac{1}{2}$, a de ocorrerem duas caras será de $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$, ou seja, $\frac{1}{4}$; a de ocorrer uma cara e uma coroa será de $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$, isto é, $\frac{1}{4}$. A de ocorrerem duas coroas será também de $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$, ou seja, $\frac{1}{4}$.

Chamando-se de x o número de vezes que ocorre uma cara, teríamos:

Número de caras = x	2	1	0
Probabilidade de ocorrência	1/4	2/4	1/4

Representação gráfica:



E quais seriam os resultados possíveis quando se joga uma moeda três vezes?

	Moeda 1 e 2			
Moeda 3	CC	CK	KC	KK
C	CCC	CCK	CKC	CKK
K	KCC	KCK	KKC	KKK

Representação gráfica:

CCC	KCC CKC CCK	KKC KCK CKK	KKK
$x = 3$	$x = 2$	$x = 1$	$x = 0$

E quais seriam os resultados possíveis quando se joga uma moeda quatro vezes?

	Moeda 1, 2 e 3							
Moeda 4	CCC	CCK	CKC	CKK	KCC	KCK	KKC	KKK
C	CCCC	CCCK	CCKC	CCKK	CKCC	CKCK	CKKC	CKKK
K	KCCC	KCCK	KCKC	KCKK	KKCC	KKCK	KKKC	KKKK

Representação gráfica:

CCCC	KCCC CKCC CCKC CCCK	KKCC KCKC KCCK CKKC CKKC CKCK CCKK CCKK	KKKC KKCK KCKK CKKK	KKKK
$x = 4$	$x = 3$	$x = 2$	$x = 1$	$x = 0$

Veja, se p for a probabilidade de ocorrer uma cara (igual a $\frac{1}{2}$) e q a de ocorrer uma coroa (igual a $\frac{1}{2}$), tem-se:

$$p + q = 1$$

E como resultado probabilístico de todas as combinações possíveis de quando se jogam duas moedas (dois eventos):

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

KC KK KC CC

No caso de três moedas (três eventos):

$$(p + q)^3 = (p^2 + 2pq + q^2) \times (p + q)$$

No caso de quatro moedas (quatro eventos):

$$(p + q)^4 = (p^2 + 2pq + q^2) \times (p + q) \times (p + q)$$

No caso de n moedas (n eventos):

$$(p + q)^n = \dots$$

Onde:

- p é a probabilidade de um dado evento estar associado a um sucesso;
- q é a probabilidade de um dado evento estar associado a um fracasso (não ocorrência do sucesso). Por exemplo, se p for a probabilidade de ocorrer K, q seria a probabilidade de não ocorrer K, ou seja, de ocorrer C.

Resumindo, o desenvolvimento de uma expressão matemática, como a binomial, dá como resultado todas as possíveis combinações de p e q em n eventos.

Para desenvolver o binômio para eventos numerosos, fica mais fácil usar o **Triângulo de Pascal**.

Número de eventos (n)	$(p + q)^n$	Distribuição
0	$(p + q)^0$	1
1	$(p + q)^1$	1p 1q
2	$(p + q)^2$	$1p^2 + 2pq + 1q^2$
3	$(p + q)^3$	$1p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + 1q^3$
...

Note que a sequência de multiplicadores de cada termo do binômio (os termos que multiplicam os pares de pq) pode ser defi-

Lembre-se de que
 $(p^2 + 2pq + q^2)$
 é o resultado de $(p + q)^2$.

nida por uma regra bastante simples, descoberta pelo matemático chinês Yang Hui, e que 500 anos depois foi estudada e divulgada pelo francês Blaise e, por isso, hoje é conhecida como Triângulo de Pascal. A regra determina que cada expoente é igual à soma do número que lhe fica imediatamente acima com o antecessor deste número de cima. Veja o quadro a seguir.

Número de eventos ou potência do binômio (n)	Triângulo de Pascal	Denominador da expressão (ou seja, o denominador da frequência das classes)
0	1	1
1	1 1	2
2	1 2 1	4
3	1 3 3 1	8
4	1 4 6 4 1	16
5	1 5 10 10 5 1	32
6	1 6 15 20 15 6 1	64
7	1 7 21 35 35 21 7 1	128
...		...

Uma curiosidade: Observe os gráficos anteriores e veja que, quanto maior o número de eventos, mais a distribuição binomial se aproxima da distribuição normal, aquela que parece com o “chapéu de Napoleão” e que é bastante usada nas análises estatísticas, porque é muito semelhante a quase todas as curvas de frequência que são obtidas com valores tomados dos seres vivos (peso, altura, disposição ao trabalho etc.). Isso ocorre porque os genes nas populações também têm distribuição binomial, mas como são muitos que geralmente controlam a expressão de uma característica, a sua curva de frequência também tende a ser uma normal.

Para que você entenda um pouco mais da utilidade da expansão do binômio que acabamos de definir, veja os exercícios resolvidos a seguir:

Exemplo: Qual a probabilidade de, em uma família de 6 crianças, terem-se 5 meninas e 1 menino (assume-se que $p_{\text{♀}} = q_{\text{♂}} = \frac{1}{2}$)?

Existem 6 modos de se ter 5 ♀ e 1 ♂:

$$\text{♂ ♀ ♀ ♀ ♀ ♀} = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{64} = 0,015625$$

$$\text{♀ ♂ ♀ ♀ ♀ ♀} = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{64} = 0,015625$$

$$\text{♀ ♀ ♂ ♀ ♀ ♀} = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{64} = 0,015625$$

$$\text{♀ ♀ ♀ ♂ ♀ ♀} = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{64} = 0,015625$$

$$\text{♀ ♀ ♀ ♀ ♂ ♀} = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{64} = 0,015625$$

$$\text{♀ ♀ ♀ ♀ ♀ ♂} = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{64} = 0,015625$$

Em cada um desses modos a probabilidade será de $(\frac{1}{2})^6$, mas como são 6 modos diferentes, a resposta da pergunta feita seria de $6 \times (\frac{1}{2})^6 = 0,09375$.

Outro jeito de se chegar ao mesmo resultado seria pela expansão do binômio $(p+q)^6$. Veja como se faz:

1. Coloque “ pq ” por 6 vezes, e por último mais um pq , o que dá um total de “pê quês”, igual ao número de eventos +1

$$pq + pq + pq + pq + pq + pq + pq$$

2. Coloque os expoentes dos “ pq ” iniciando-se pelo do p que é sempre igual ao número de eventos. O do p subsequente é igual ao anterior -1 e assim por diante.

$$p^6q + p^5q + p^4q + p^3q + p^2q + p^1q + p^0q$$

3. Em seguida, coloque os expoentes dos q que é sempre igual à diferença entre o expoente do p e o número de eventos.

$$p^6q^0 + p^5q^1 + p^4q^2 + p^3q^3 + p^2q^4 + p^1q^5 + p^0q^6$$

4. Por último, coloque os multiplicadores de cada termo do binômio, que são obtidos do Triângulo de Pascal (veja tabela anterior). O resultado é o seguinte:

$$(p+q)^6 = 1p^6q^0 + 6p^5q^1 + 15p^4q^2 + 20p^3q^3 + 15p^2q^4 + 6p^1q^5 + 1p^0q^6$$

A resposta da pergunta está na resolução do termo $6p^5q^1$ do binômio, ou seja:

$6 \left(\frac{1}{2}\right)^5 \left(\frac{1}{2}\right)^1 = 0,09375$ (pois p corresponde à probabilidade de nascer menina e q à probabilidade de nascer menino).

Um jeito mais “curto” de se saber a probabilidade de uma combinação de p e q para n eventos é usar a fórmula do termo geral, que é:

$$P = \left[\frac{n!}{x!(n-x)!} \right] p^x q^{(n-x)}$$

Onde:

P = probabilidade

n = número de eventos

x = quantos indivíduos de um tipo p

p = probabilidade do sucesso

q = probabilidade do fracasso (não sucesso)

No caso do exemplo acima, ficaria:

$$P = (6!/5!1!) \left(\frac{1}{2}\right)^5 \left(\frac{1}{2}\right)^1 = 6 \left(\frac{1}{2}\right)^6 = 6/64 = 0,09375$$

5.2 Heranças dos genes múltiplos

Por que quando se cruza uma planta de milho alta com uma baixa têm-se plantas filhas com tamanho intermediário ao dos pais se no experimento de Mendel (Capítulo 1) a ervilha alta cruzada com a baixa gerou todas altas?

Se cruzarmos uma planta alta de milho com uma baixa, todas as plantas filhas (F1) terão altura intermediária. No experimento com o milho, na F2, teremos uma gama de alturas que vai do parental baixo ao mais alto sem formar uma categoria discreta. No experimento com a ervilha, foram obtidas exatamente as mesmas categorias que nos parentais (duas categorias discretas: altas e anãs), mas a proporção foi diferente (3:1) (Figura 5.1).

Características como a altura da planta do milho são controladas por muitos genes, enquanto que a altura da ervilha é controlada por um gene apenas. Veja a seguir como isso acontece.

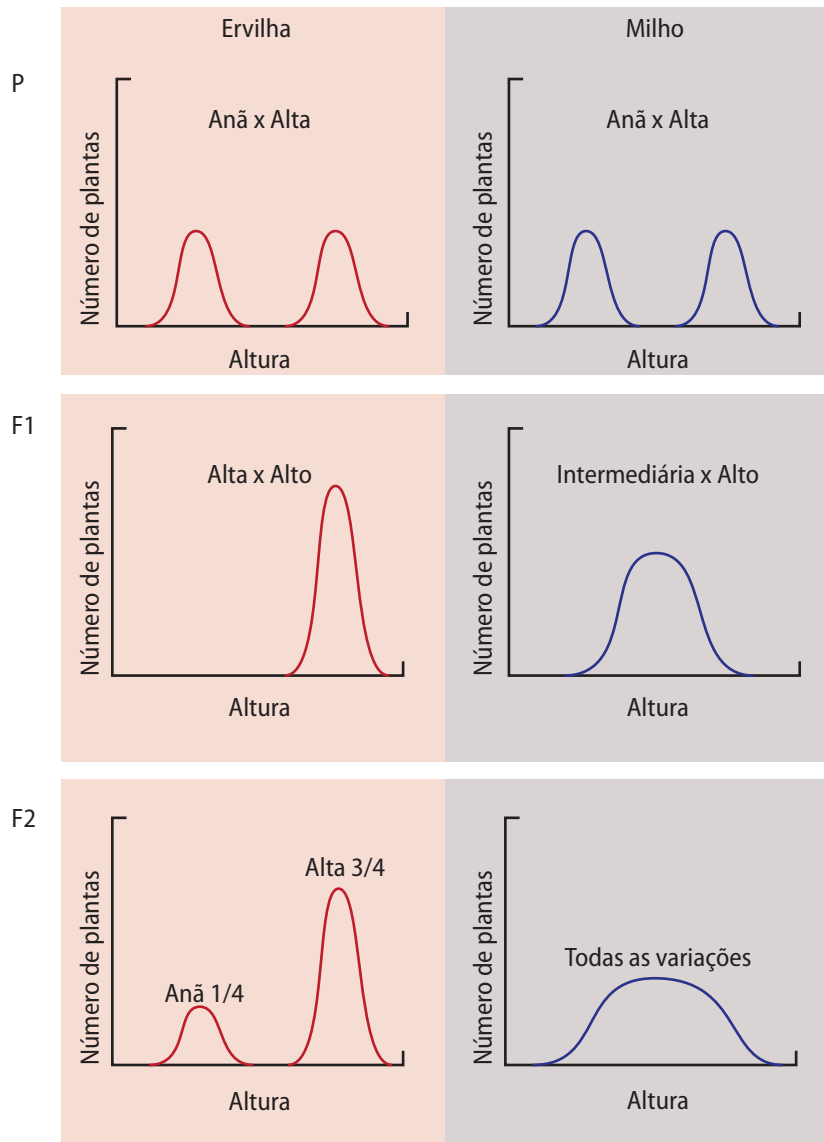


Figura 5.1 – A herança para altura da planta na ervilha (A) é diferente no milho (B). Na ervilha é uma característica descontínua, no milho é contínua e forma uma curva normal.

5.2.1 A hipótese dos genes múltiplos e noções de herança quantitativa

Caráter controlado por um gene

Vamos considerar um caso hipotético para coloração de uma flor. Plantas de flor vermelha, quando cruzadas com as de flor branca, geram na F1 todas de cor rosa. Quando as plantas da F1 forem autopolinizadas ou cruzadas entre si, o que dá no mesmo, para um gene semidominante (Capítulo 1) há três classes de cores: verme-

lha, rosa e branca. O alelo AA induz em ambos os alelos a formação do pigmento vermelho. O heterozigoto Aa produz uma cor intermediária, e o homocigoto aa não produz pigmento. Isso dá como resultado uma típica proporção mendeliana de 1:2:1 (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Resultado do cruzamento envolvendo um gene para o caráter cor da flor, em que cada alelo efetivo oferece uma dosagem de pigmento, e o alelo recessivo não induz à produção de pigmento.

Controle em um <i>locus</i> ($n = 1$)	
P1	Vermelha Branca
	AA aa
F1	Cor intermediária
	Aa autopolinizada

F2		A	a
	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Resumo dos resultados da F2			
Alelos ativos	2	1	0
Genótipos	AA (1)	Aa (2)	aa (1)
Proporção fenotípica	1	2	1
Fenótipo	Vermelha	Rosa	Branca

Caráter controlado por dois genes

Usando outras variedades vermelhas ($AABB$) e brancas ($aabb$), fazendo o mesmo tipo de cruzamento e tendo o mesmo padrão de herança (semidominância) na F1 são geradas todas as flores de cor rosa. Essas flores ao serem autopolinizadas ou cruzadas entre si, resultarão em cinco classes de cores: vermelha intensa, vermelha média, rosa, rosa pálida e branca na proporção de 1:4:6:4:1. As proporções obtidas são de 16 tipos de genótipos produzidos de um cruzamento di-híbrido com cada alelo A ou B produzindo uma dosagem de cor, e o alelo a ou b não produzindo cor (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Resultado do cruzamento, envolvendo dois genes para o caráter cor da flor, em que cada alelo efetivo oferece uma dosagem de pigmento, e o alelo recessivo não induz à produção de pigmento

Controle em dois loci ($n = 2$)	
P1	Vermelha Branca
	<i>AABB</i> <i>bbaa</i>
F1	Cor intermediária
	<i>AaBb</i> autopolinizada

F2	Gametas	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
	<i>AB</i>	<i>AABB</i>	<i>AABb</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>
	<i>Ab</i>	<i>AABb</i>	<i>AAbb</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>
	<i>aB</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>	<i>aaBB</i>	<i>aaBb</i>
	<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>

Resumo dos resultados da F2					
Alelos ativos	4	3	2	1	0
Genótipos	<i>AABB</i> (1)	<i>AABb</i> (2) <i>AaBB</i> (2)	<i>AaBb</i> (2) <i>AAbb</i> (2) <i>aaBB</i> (2)	<i>Aabb</i> (2) <i>aaBb</i> (2)	<i>aabb</i> (1)
Proporção fenotípica	1	4	6	4	1
Fenótipo	Vermelha	Vermelha clara	Intermediária	Rosa clara	Branca


Caráter controlado por três genes

Usando uma terceira variedade de flores vermelhas (*AABBCC*) e brancas (*aabbcc*), fazendo o mesmo tipo de cruzamento e tendo o mesmo padrão de herança dos casos anteriores, na F1 também são geradas todas as flores de cor rosa. Ao serem autopolinizadas ou cruzadas entre si, há dessa vez sete classes de cores, da branca à vermelha, podendo ser distinguidas em uma proporção de 1:6:15:20:15:6:1. As proporções obtidas são de 64 tipos de genótipos produzidos de um cruzamento tri-híbrido como cada alelo A ou B ou C produzindo uma dosagem de cor, e os alelos a ou b ou c não produzindo cor (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Resultado do cruzamento envolvendo três genes para o caráter cor da flor, em que cada alelo efetivo oferece uma dosagem de pigmento, e o alelo recessivo não induz à produção de pigmento

Controle em três loci ($n = 3$)		
P1	Vermelha Branca	
	<i>AABBCC bbaacc</i>	
F1	Cor intermediária	
	<i>AaBbCc</i>	autopolinizada

F2	gametas	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
	ABC	ABCABC	ABcABC	AbCABC	aBCABC	AbcABC	aBcABC	abCABC	abcABC
	ABc	ABCABc	ABcABc	AbCABc	aBCABc	AbcABc	aBcABc	abCABc	abcABc
	AbC	ABCAbC	ABcAbC	AbCAbC	aBCAbC	AbcAbC	aBcAbC	abCAbC	abcAbC
	aBC	ABCaBC	ABcaBC	AbCaBC	aBCaBC	AbcaBC	aBcaBC	abCaBC	abcaBC
	Abc	ABCAbc	ABcAbc	AbcAbc	aBCAbc	AbcAbc	aBcAbc	abCAbc	abcAbc
	aBc	ABCaBc	ABcaBc	AbCaBc	aBCaBc	AbcaBc	aBcaBc	abCaBc	abcaBc
	abC	ABCabC	ABcabC	AbCabC	aBCabC	AbcabC	aBcabC	abCabC	abcabC
	abc	ABCabc	ABcabc	Abcabc	aBCabc	Abcabc	aBcabc	abCabc	abcabc

Resumo dos resultados da F2							
Alelos ativos	6	5	4	3	2	1	0
Genótipos	<i>AABBCC</i> (1)	<i>aBCABC</i> (2) <i>ABcABC</i> (2) <i>AbCABC</i> (2)	<i>AbcABC</i> (1) <i>AbCABc</i> (1) <i>aBCaBC</i> (1) <i>AbcABC</i> (2) <i>aBcABC</i> (2) <i>abCABC</i> (2) <i>ABcABC</i> (2) <i>aBCABc</i> (2) <i>aBCAbC</i> (2) <i>aBcaBC</i> (2) <i>AbcABC</i> (2) <i>aBcABC</i> (2) <i>abcABC</i> (2) <i>abCaBC</i> (2)	<i>AbcABC</i> (2) <i>aBcABC</i> (2) <i>abCABc</i> (2) <i>AbcABC</i> (2) <i>aBcAbC</i> (2) <i>abCABc</i> (2) <i>AbcaBC</i> (2) <i>aBcaBC</i> (2) <i>abCaBC</i> (2)	<i>AbcABC</i> (1) <i>aBcaBc</i> (1) <i>abCabC</i> (1) <i>abcABC</i> (2) <i>abcAbC</i> (2) <i>abcaBC</i> (2) <i>aBcAbc</i> (2) <i>abCAbc</i> (2) <i>abCaBc</i> (2)	<i>abcAbc</i> (2) <i>abcaBc</i> (2) <i>abcabC</i> (2)	<i>abcabc</i> (1)
Proporção fenotípica	1	6	15	20	15	6	1
Fenótipo	Vermelha						Branca

Os resultados das tabelas 5.1, 5.2 e 5.3 poderão ser colocados em gráficos de frequências (Figura 5.2).

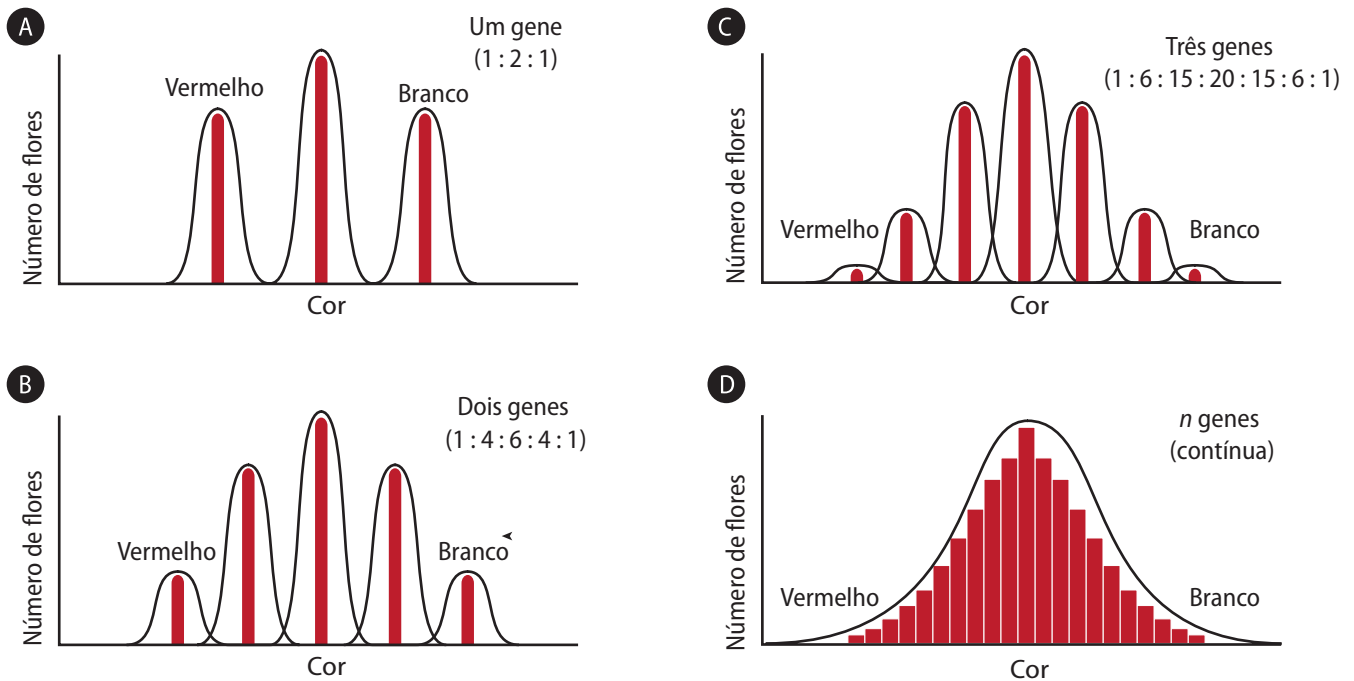


Figura 5.2 – Resultado do cruzamento envolvendo o caráter cor da flor em que cada alelo ativo oferece uma dosagem de pigmento, e o alelo recessivo não induz à produção de pigmento. (A) Envolve um gene; (B) Envolve dois genes; (C) Envolve três genes; (D) Envolve muitos genes.

Caráter controlado por multigenes

Deste ponto em diante, pode-se chegar a uma generalidade (algumas estão resumidas na Tabela 5.4). Percebe-se que quando se tem um baixo número de genes, as características são discretas, ou seja, de fácil classificação, e, à medida que se aumenta o número de genes, vai ficando mais difícil de as classes serem distinguidas uma das outras, isto é, as características tornam-se contínuas. Fica mais complicado definir, por exemplo, um limite entre rosa claro e rosa um pouco mais escuro. Além do mais, alguma variação dentro de cada classe pode estar sendo induzida pelo ambiente, o que faz com que a distribuição de fenótipos se aproxime de uma curva da forma de um sino (Figura 5.2).

Partindo-se dos exemplos discutidos, pode-se chegar a generalidades para mais de três genes (poligênicos), cada um segregando dois alelos em um modelo aditivo, ou seja, em que cada alelo ativo contribui aditivamente para uma determinada característica.

Tabela 5.4 – Generalidades a partir de um modelo aditivo de herança poligênica

	1 gene	2 genes	3 genes	n genes
Número de gametas produzidos em uma F1 multi-híbrida	2 (A,a)	4 (AB, Ab, aB, ab)	8 (ABC, ABc, AbC, Abc, aBC, aBc, abC, abc)	2^n
Número de genótipos diferentes na F2	3 (AA, Aa, aa)	9 (AABB, AABb, AAbb, AaBB, AaBb, Aabb, aaBB, aaBb, aabb)	27 (AABBCC, AABBCc, AABbCC, AABbCc, AABbcc, AaBBCC, AaBBcC, AaBBcc, AaBbCC, AaBbCc, AaBbcc, AabbCC, AabbCc, Aabbcc, aaBBCC, aaBBcC, aaBBcc, aaBbCC, aaBbCc, aaBbcc, aabbCC, aabbCc, aabbcc)	3^n
Número de fenótipos diferentes na F2	3	5	7	$2n + 1$
Proporção de genótipos de um ou outro parental extremo na F2	$\frac{1}{4}$ (AA ou aa)	$\frac{1}{16}$ (AABB ou aabb)	$\frac{1}{64}$ (AABBCC ou aabbcc)	$\frac{1}{4^n}$
Distribuição de padrões fenotípicos na F2	1:2:1	1:4:6:4:1	1:6:15:20:15:6:1	$(A + a) 2^n$

Resumo

Muitas características genéticas não se enquadram em categorias discretas e são chamadas de características contínuas ou quantitativas. O controle genético das características discretas é comandado por poucos genes, enquanto que nas características contínuas são muitos genes envolvidos. Quando se tem um baixo número de genes, as características são de fácil classificação, e, à medida que se aumenta o número de genes, vai ficando mais difícil de as classes serem distinguidas uma das outras, ou seja, as características tornam-se contínuas. Se o número de genes envolvidos for pequeno, através de modelos pode-se determinar: número de gametas produzidos em uma F1 multi-híbrida; número de

genótipos diferentes na F2; número de fenótipos diferentes na F2; proporção de genótipos de um ou outro parental extremo na F2; distribuição de padrões fenotípicos na F2.

Referência

GRIFFITHS, A. J. et al. **Introdução à genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

CAPÍTULO 6



O equilíbrio de Hardy-Weinberg em *loci* autossômicos e ligados ao sexo

Neste capítulo vamos entender por que motivo as doenças genéticas letais sempre voltam a se expressar na população mesmo que as pessoas que são portadoras não cheguem a ter filhos; calcular a frequência de genes em uma determinada população e como esta frequência é mantida ao longo de gerações.

Introdução

Depois de termos estudado a genética mendeliana, passaremos a estudar os genes dentro de uma população. População é um agrupamento de organismos inter cruzantes que partilham entre si um conjunto de genes (*pool gênico*) e muitos destes genes com vários alelos. Os alelos dentro de uma população possuem relações dinâmicas entre si e com o meio ambiente. Os fatores ambientais que coletivamente produzem seleção tendem a alterar as frequências dos alelos e assim provocar mudanças na população. Essas mudanças são chamadas de evolução, logo, a compreensão da dinâmica dos genes e seus alelos é a base para o entendimento da evolução.

6.1 Equilíbrio de Hardy-Weinberg

Em 1908, o matemático inglês G. H. Hardy e o médico clínico alemão W. Weinberg descobriram, independentemente, as regras de como é a relação entre as frequências genotípicas e as frequências alélicas dentro de uma população diploide. Essas regras apresentam os seguintes requerimentos: reprodução sexuada, com os casamentos ao acaso, população numerosa e que não esteja ocorrendo mutação, migração ou seleção. Estas regras são:

1. As frequências alélicas dentro de uma população não se alteram de uma geração para outra (equilíbrio da frequência alélica);

2. As frequências genotípicas de uma população são determinadas de um modo previsível pela frequência alélica (equilíbrio da frequência genotípica);
3. Se o equilíbrio for perturbado, ele será restabelecido dentro de uma geração de cruzamento ao acaso com base na nova frequência alélica alcançada (se todos os outros requerimentos forem mantidos).

Embora estas sejam condições difíceis de serem observadas na natureza, elas sedimentaram um modelo teórico, que se não estiver sendo cumprido, alguns dos pressupostos estariam sendo quebrados. Pelo levantamento histórico do que poderia estar ocorrendo na população estudada, é possível identificar se estaria ocorrendo casamentos preferenciais, afinilamento no número de indivíduos; ocorrência de mutação, migração ou seleção. Ou seja, identificar os fatores que estariam provocando a evolução daquela população.

6.1.1 O entendimento da lei de Hardy-Weinberg

Consideremos, na Figura 6.1, o primeiro quadrado como sendo uma população hipotética de indivíduos diploides, com apenas um par de cromossomos, sem cromossomos sexuais, em que cada alelo está simbolizado por um feijão. Nesta população, haveria então somente indivíduos com cromossomos autossômicos, e dois alelos, um preto, que passamos agora a simbolizar por A , e um branco que passamos a simbolizar por a . Os indivíduos poderiam ser homozigotos, preto preto (AA), branco branco (aa) e heterozigotos preto branco (Aa) e branco preto (aA). No segundo quadro, estariam simbolizados todos os “gametas” possíveis de serem formados pelos indivíduos do primeiro quadro, cada um contendo o seu respectivo “alelo”. Você poderá notar que a frequência de $A = p = 16/26 = 0,615$ e a de $a = q = 10/26 = 0,385$ permanecem constantes no primeiro e no segundo quadro porque nenhum novo indivíduo ou seus alelos (na forma de gametas) foram introduzidos ou retirados da população (análogo à migração ou seleção) e nem mesmo algum alelo diferente apareceu (análogo à mutação). Se os “gametas” do segundo quadro vierem a se juntar formando novos

indivíduos e este ajuntamento for ao acaso, obedecerá as leis da probabilidade, ou seja, a probabilidade de dois eventos independentes virem a ocorrer simultaneamente é igual a multiplicação da probabilidade de cada indivíduo ocorrer independentemente. Desse modo, no terceiro quadro, que simboliza uma nova geração de indivíduos, a probabilidade de ocorrer indivíduos homocigotos brancos (“alelo” branco branco) seria $10/26 \times 10/26 = 0,1479$, ou seja, q^2 . A probabilidade de ocorrer homocigotos preto preto seria de $16/26 \times 16/26 = 0,3787$, ou seja, p^2 . A de ocorrer heterocigotos preto branco seria $p \times q = 16/26 \times 10/26 = 0,2367$ e a de ocorrer heterocigotos branco preto seria $10/26 \times 16/26 = 0,2367$. Como em ambos os heterocigotos o resultado é o mesmo, pode-se escrever que a probabilidade dos heterocigotos é de $2 \times pq = 2 \times 10/26 \times 16/26 = 0,4734$ e assim por gerações e gerações.

As probabilidades descritas anteriormente podem ser mais bem visualizadas com o uso do quadro de Punnet (Quadro 6.1). Você notará que a somatória das frequências de $A = 16/26$ e de $a = 10/26$ é igual a $26/26 = 1$ e também que a somatória de todas as possibilidades de combinação entre os alelos será $p^2 + 2pq + q^2$, que é igual à expansão pelo binômio $(p + q)^2$, e que a somatória de todas as possibilidades de combinação de alelos ($AA + Aa + aA + aa$) também será igual a 1, ou seja, toda a população.

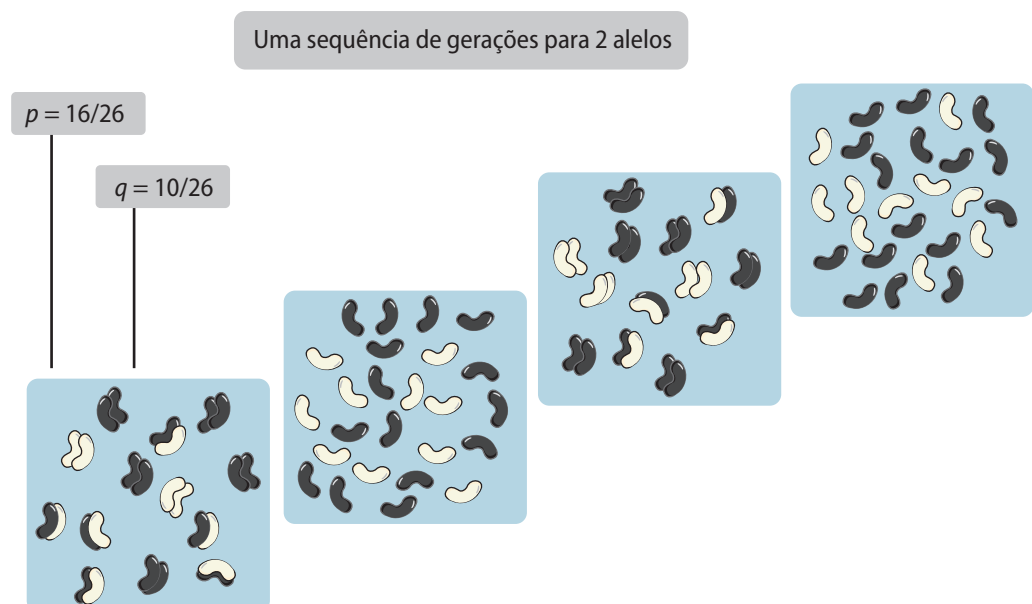


Figura 6.1 – Simulação para uma sequência de gerações para um organismo hipotético com apenas 2 cromossomos, um gene (cor do feijão) e dois alelos (branco e preto).

Quadro 6.1 - Quadro de Punnet com o cálculo de frequências de alelos e genótipos de um gene com dois alelos

Para 2 alelos...		p A	q a
	pA	AA	Aa
	qa	Aa	aa
$(p + q)^2$		0,615 A	0,385 a
$p + q = 1$	0,615 A	0,38	0,24
$AA + Aa + Aa + aa = 1$	0,385 a	0,24	0,15

Se você compreendeu esta parte, poderá agora expandir o que foi visto para três alelos, (A = marrom; a = branco e c = preto) (Figura 6.2), sendo que p é frequência de A , q frequência de a e r é a frequência do novo alelo c . Note que, pelo quadro de Punnet (Quadro 6.2), pode-se visualizar que a somatória das frequências dos alelos é igual a 1; e também que a somatória de todas as possibilidades de combinação entre os alelos A , a e c será igual a 1 e seguem a expansão do binômio $(p + q + r)^2$.

Uma sequência de gerações para 3 alelos

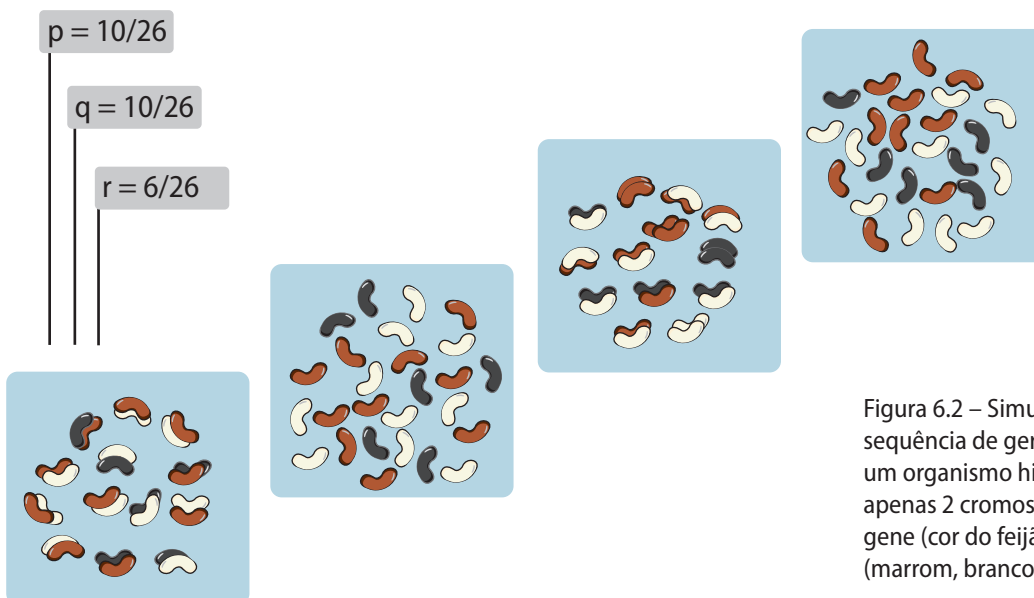


Figura 6.2 – Simulação para uma sequência de gerações para um organismo hipotético com apenas 2 cromossomos, um gene (cor do feijão) e três alelos (marrom, branco e preto).

Prosseguindo, é possível expandir o modelo matemático para os três alelos (Quadro 6.2).

Quadro 6.2 - Quadro de Punnet com o cálculo de frequências de alelos e genótipos de um gene com três alelos.				
Para 3 alelos...	<i>p</i>	<i>q</i>	<i>r</i>	
<i>pA</i>	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>Ac</i>	
<i>qa</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>ac</i>	
<i>rc</i>	<i>Ac</i>	<i>ac</i>	<i>cc</i>	
	0,385 <i>A</i>	0,385 <i>a</i>	0,231 <i>c</i>	
$(p + q + r)^2 = 1$	0,385 <i>A</i>	0,15	0,15	0,09
Soma de $p + q + r = 1$	0,385 <i>a</i>	0,15	0,15	0,09
Soma de $AA + Aa + aA ... cc = 1$	0,231 <i>c</i>	0,09	0,09	0,05

Revisando os modelos matemáticos:

- Para 2 alelos... $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$
- Para 3 alelos... $(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr$
- Para *n* alelos seriam então...
(soma das frequências gênicas)² = frequência dos genótipos

6.1.2 Cálculo das frequências alélicas

Se considerarmos um gene em cromossomo autossômico num organismo de reprodução sexuada, as frequências alélicas podem ser medidas de dois modos:

Pela simples contagem dos genes

Quando é possível identificar os heterozigotos, como no exemplo do tipo sanguíneo *MN* controlado pelos alelos codominantes *M* e *N*. Em duzentos indivíduos caracterizados foram observados:

Tipo <i>M</i> (genótipo <i>MM</i>)	=	114 indivíduos
Tipo <i>MN</i> (genótipo <i>MN</i>)	=	76 indivíduos
Tipo <i>N</i> (genótipo <i>NN</i>)	=	10 indivíduos
Total	=	200 indivíduos

Como o tipo sanguíneo *M* tem dois alelos *M* e o tipo sanguíneo *MN* tem $\frac{1}{2}$ *M* e $\frac{1}{2}$ *N*, a frequência do alelo *M* seria então $(2 \times 114 + 76) / 2 \times 200 = 304/400 = 0,76$.

Do mesmo modo, a frequência do alelo *N* seria então $(2 \times 10 + 76)/2 \times 200 = 96/400 = 0,24$.

Para ficar mais parecido com o modelo matemático já descrito, podemos chamar a frequência de *M* como (*p*) e a de *N* como (*q*). Como $p + q = 1$, é possível calcular *q* com base em *p* fazendo a sua substituição nesta fórmula. Então: $0,76 + q = 1$, ou seja, $q = 1 - 0,76 = 0,24$.

Pela estimativa com base na contagem dos genótipos recessivos

No caso de genes de dominância completa, a frequência de heterozigotos não pode ser acessada pela contagem direta dos genótipos como no caso anterior, mas usando-se o modelo matemático proposto por Hardy-Weinberg elas podem ser estimadas pela frequência dos homozigotos recessivos (*q*) ou dos homozigotos dominantes (*p*). Tomemos por exemplo o fator Rh em humanos.

Partindo-se de uma população cuja frequência de indivíduos caracterizados como possuidores do sangue Rh- é de 16% e Rh+ é 84%, calcule a frequência de genes *rh* e a frequência de homozigotos e heterozigotos entre os indivíduos Rh+.

- Tipo *Rh+* (genótipo *RhRh* ou *Rhrh*) = 84%
- Tipo *Rh-* (genótipo *rhrh*) = 16%

Chamando-se *p* a frequência do gene *Rh* e *q* a frequência do gene *rh*, tem-se:

<i>RhRh</i>	<i>Rhrh</i>	<i>rhrh</i>
p^2	$2pq$	q^2

Portanto:

$$q^2 = 16\% = 0,16$$

$$q = \text{raiz quadrada de } 0,16$$

$$q = 0,40$$

Como $p + q = 1$, tem-se:

$$p = 1 - 0,40 = 0,60$$

$$p = 0,60 = \text{frequência de } Rh$$

$$q = 0,40 = \text{frequência de } rh$$

Destas frequências alélicas, pode-se calcular as frequências genotípicas:

<i>RhRh</i>	<i>Rhrh</i>	<i>rhrh</i>
p^2	$2pq$	q^2
$0,60 \times 0,60 = 0,36$	$2 \times 0,40 \times 0,60 = 0,48$	$0,40 \times 0,40 = 0,16$

Portanto, dos 84% indivíduos Rh+, 36% serão homozigotos (*RhRh*) e 48% serão heterozigotos (*Rhrh*).

É interessante lembrar que estas são proporções esperadas caso a população esteja em equilíbrio e obedecendo as premissas já relatadas. Se na realidade essas proporções não estiverem ocorrendo, pode estar acontecendo seleção (ou acasalamentos preferenciais), mutação, migração ou uma diminuição drástica no número de indivíduos de uma população (afunilamento), que induz a erros na estimativa das probabilidades esperadas.

É importante relatar que grande parte de genes em uma população, quanto mais raros eles forem, mais se “escondem” na forma de heterozigotos em indivíduos fenotipicamente normais. Isso ocorre porque, durante a fecundação, é mais fácil eles se encontrarem com um gene que está em abundância do que com um gene raro como ele, mas isso pode acontecer. Como exemplo, temos os albinos, que são homozigotos para um alelo que não produz melanina, um pigmento da pele, e muitas outras doenças genéticas, algumas até letais.

Albinismo

O albinismo é comum em muitas espécies tanto do reino animal como do reino vegetal (Figura 6.3). Ocorre devido a mutações genéticas que afetam a produção de algum pigmento que existe normalmente na espécie. Existem vários graus de albinismo. Nos animais, temos: o albinismo verdadeiro (amelanínico) – com os indivíduos completamente brancos e com olhos vermelhos; o albinismo parcial – com os indivíduos com algumas partes com pigmentação e os olhos azuis, castanhos ou verdes. Como exemplo de albinos parciais temos os cinza-azulados – falta a cor vermelha; os albinos axânticos – falta a cor amarela. A cor real nesses animais depende das outras cores que permanecem no padrão. Tem-se ainda: o albinismo desigual (piebaldismo) – que pode ser devido a mutações localizadas nas células da pele; o albinismo dependente da temperatura – cor residual em partes mais frias do corpo, como os gatos siameses, que são pigmentados somente na cabeça, cauda e pernas, mas não nas partes mais quentes do corpo. O albinismo geralmente é controlado por apenas um gene. O indivíduo albinizado é homocigoto recessivo para este gene.



Figura 6.3 – O albinismo, efeito de ação genética que se caracteriza pela ausência da produção de melanina, pode acontecer em várias espécies.

6.2 O Equilíbrio de Hardy-Weinberg em genes ligados ao sexo

As equações definidas por Hardy-Weinberg, já descritas para *locus* autossômico, também podem ser aplicadas aos genes ligados ao cromossomo X, também chamados de gene “ligado ao sexo” (Capítulo 2). O sexo heterogamético (exemplo: machos humanos, que são XY) tem apenas uma cópia do gene e é efetivamente haploide para esse gene, enquanto que o sexo homogamético (exemplo: fêmeas humanas, que são XX) é diploide (Figura 6.4). Desse modo, a frequência do genótipo em equilíbrio para o sexo heterogâmico é $p + q$, e para o sexo homogamético $p^2 + 2pq + q^2$. Por exemplo: em humanos, a herança do gene para o daltonismo (cegueira para as cores verde e vermelha) é ligada ao cromossomo X. O homem daltônico tem o genótipo X^dY , e o normal X^DY . Então, para os homens, a frequência genotípica e a fenotípica são iguais. As mulheres podem ser X^DX^D (normais), X^DX^d (portadoras) ou X^dX^d (daltônicas), em que a lei de Hardy-Weinberg se aplica normalmente. Se 10% (0,10) dos homens forem daltônicos e 90% (0,90) forem normais, então $p = 0,90$ e $q = 0,10$, porque cada ho-

mem tem somente um alelo para este gene. Partindo-se disso, é possível calcular as frequências fenotípicas para as mulheres:

$$p^2 = (0,90)^2 = 0,81 \text{ (ou 81\% normais,}$$

$$2pq = 2 \times 0,90 \times 0,10 = 0,18 \text{ (ou 18\% portadoras e}$$

$$q^2 = (0,10)^2 = 0,01 \text{ (ou 1\% daltônicas.}$$

No caso dos genes localizados nos cromossomos autossômicos, o equilíbrio de Hardy-Weinberg é restabelecido logo na primeira geração de cruzamentos ao acaso. No caso dos genes localizados no cromossomo X isso não ocorre, porque no sexo homogamético (XX) todos os genótipos sempre carregam dois alelos, enquanto no sexo heterogamético (XY) cada genótipo carrega apenas um só alelo. Para compreender isso, veja o quadro a seguir: na população de fêmeas – P seria a frequência de indivíduos homocigotos $X^A X^A$ dominantes, H seria a de heterocigotos e Q a de homocigotos recessivos; na população de machos – R seria a frequência de indivíduos **hemizigóticos** $X^A Y$ e S seria a de hemizigóticos $X^a Y$.

Hemizigóticos :
designação dos indivíduos :
que manifestam sempre :
o único alelo que está :
localizado no cromossomo X :

	População de fêmeas			População de machos	
Genótipo	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$	$X^A Y$	$X^a Y$
Frequência fenotípica	P	H	Q	R	S

Sendo p_f a frequência do alelo A entre as fêmeas, então $p_f = 2P+H$, p_m a frequência do alelo A entre os machos, então $p_m = R$, q_f a frequência do alelo a entre as fêmeas, então $q_f = 2Q+H$, e q_m a frequência de a entre os machos, então $q_m = S$.

Logo, em uma população com o mesmo número de machos e fêmeas, $\frac{2}{3}$ dos genes ligados ao sexo estariam nas fêmeas e $\frac{1}{3}$ nos machos, então a frequência (p) do alelo A seria:

$$\begin{aligned} p &= \frac{2}{3} p_f + \frac{1}{3} p_m \\ &= \frac{1}{3} (2 p_m + p_f) \\ &= \frac{1}{3} (2P+H+R) \end{aligned}$$

Se as frequências gênicas entre machos e fêmeas forem diferentes, a população não estará em equilíbrio. Mas se forem suprimidas as forças que a levaram a ter esse desequilíbrio, a frequência gênica na população, ao longo das gerações futuras, não vai mudar, mas entre os sexos deverá oscilar à medida que se aproxima do equilíbrio, o que ocorre dentro de cerca de doze gerações. Isso porque os machos recebem os genes ligados ao X somente das suas mães, portanto $p_m = p_f$ da geração anterior; e as fêmeas obtêm os genes ligados ao X de ambos os pais, portanto p_f é igual à média entre p_m e p_f da geração anterior.

Usando o apóstrofo para indicar a geração anterior, tem-se:

$$p_m = p'_f$$

$$p_f = \frac{1}{2}(p'_m + p'_f)$$

A diferença entre as frequências alélicas nos dois sexos seria então:

$$p_f - p_m = \frac{1}{2}(p'_m + p'_f) - p'_f$$

$$= -\frac{1}{2}(p'_m + p'_f)$$

Isto é, a diferença cai pela metade, mas em sentido inverso. Isso significa que a distribuição de genes entre os dois sexos oscila a cada geração, ao mesmo tempo em que reduz as diferenças entre essas frequências pela metade. O equilíbrio é alcançado quando as frequências nos dois sexos se tornam iguais. Por exemplo, deixando-se acasalar fêmeas todas $X^A X^A$ ($p_f = 1$) com machos todos $X^a Y$ ($p_m = 0$) o p , p_m , e p_f para primeira geração (indicado pelo subscrito 1) seriam:

$$p_1 = \frac{2}{3} p_f + \frac{1}{3} p_m$$

E se $p_m = 0$ e $p_f = 1$, logo $p_1 = \frac{2}{3} = 0,666666667$

$$p_{m1} = p'_f \text{ e se } p'_f = 1, \text{ implica } p_{m1} = 1$$

E, para a segunda geração, seriam:

$$p_{m2} = p'_f \text{ e se } p'_f = -\frac{1}{2}(p_{m1} + p_{f1}).$$

Isso implica dizer que $p_{m2} = -\frac{1}{2}(0 + 1) = 0,5$

$p_f = \frac{1}{2}(1+0,5) = 0,7$ e assim por diante. Veja como fica o gráfico com estes valores na Figura 6.4.

Geração	p_m	p_f	p
1	1.00	0.50	0.666667
2	0.50	0.75	0.666667
3	0.75	0.63	0.666667
4	0.63	0.69	0.666667
5	0.69	0.66	0.666667
6	0.66	0.67	0.666667
7	0.67	0.66	0.666667
8	0.66	0.67	0.666667
9	0.67	0.67	0.666667
10	0.67	0.67	0.666667
11	0.67	0.67	0.666667
12	0.67	0.67	0.666667

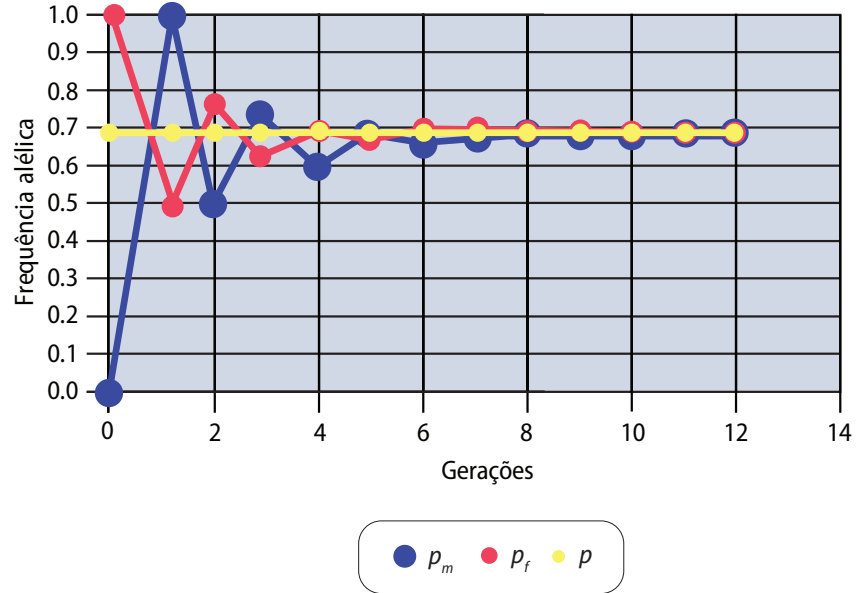


Figura 6.4 – Acasalamento ao acaso para um gene ligado ao sexo mostrando as frequências gênicas nos machos (p_m), nas fêmeas (p_f) e na população (p). A população inicial com todas as fêmeas $X^A X^A$ ($p_f = 1$) e todos os machos $X^a Y$ ($p_m = 0$).

Resumo

Os fatores ambientais que coletivamente produzem seleção tendem a alterar as frequências dos alelos e assim provocar mudanças na população. Essas mudanças são chamadas de evolução. As frequências dos alelos podem ser estimadas com base em um modelo matemático descoberto por Hardy e Weinberg. O modelo de Hardy-Weinberg prediz que em uma população em equilíbrio: 1) frequências alélicas (p , q) não serão mudadas de uma geração para outra; 2) genótipos irão ocorrer de acordo com uma distribuição binomial $(p + q + n\dots)^2$ em que p , q e n são as frequências de cada alelo de um determinado gene existente na população; 3) se o equilíbrio for perturbado, ele será restabelecido dentro de uma geração de cruzamento ao acaso, mas as frequências dos alelos e, conseqüentemente, dos genótipos, serão diferentes do estado anterior.

Pelo levantamento histórico do que poderia estar ocorrendo na população estudada, é possível identificar os fatores que estariam provocando as modificações, ou seja, a evolução daquela população.

Referência

GRIFFITHS, A. J. et al. **Introdução à genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.